

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Persistenza di endometriosi rettale dopo shaving  
laparoscopico per il trattamento di endometriosi  
del setto rettovaginale infiltrante il retto**

**Relatore:**

Prof. Simone Ferrero

**Correlatore:**

Dott. Fabio Barra

**Candidato:**

Lorenzo Granès

Anno accademico 2019-2020



# Indice

## 1. ENDOMETRIOSI

1.1.	Introduzione.....	5
1.2.	Epidemiologia.....	7
1.3.	Eziopatogenesi.....	9
1.4.	Principali localizzazioni dell'endometriosi.....	16
1.5.	Anatomia patologica.....	22
1.6.	Sintomatologia.....	27
1.7.	Endometriosi ed infertilità.....	29
1.8.	Diagnosi.....	30
1.9.	Diagnosi differenziale.....	34
1.10.	Classificazione.....	35
1.11.	Trattamento.....	37

## 2. ENDOMETRIOSI INTESTINALE

2.1.	Introduzione.....	48
2.2.	Epidemiologia.....	48
2.3.	Eziopatogenesi.....	49
2.4.	Caratteristiche generali.....	49
2.5.	Sintomatologia.....	49
2.6.	Diagnosi.....	50
2.7.	Trattamento.....	53

## 3. PERSISTENZA DI ENDOMETRIOSI RETTALE DOPO SHAVING LAPAROSCOPICO PER IL TRATTAMENTO DI ENDOMETRIOSI DEL SETTO RETTOVAGINALE INFILTRANTE IL RETTO

3.1.	Introduzione.....	58
3.2.	Materiali e metodi.....	59
3.3.	Risultati.....	62
3.4.	Discussione e conclusione.....	63

3.5. Tabelle e immagini.....	65
<b>Bibliografia.....</b>	<b>68</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>81</b>

# 1 ENDOMETRIOSI

## 1.1 *Introduzione*

L'endometriosi è una patologia cronica benigna di interesse ginecologico, caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale, costituito da ghiandole e da stroma, in sede ectopica, e quindi al di fuori della cavità uterina.

Fu descritta per la prima volta dal medico Karl Rokitansky nel 1860. Nel 1899 viene riferita la presenza di endometrio aberrante nell'ovaio da parte di W.W Russel, il quale descrive nel dettaglio la cisti endometriosica [1]. John A. Sampson completerà poi, nel 1920, il primo studio vero e proprio sulla patologia, approfondendone le caratteristiche anatomopatologiche, le manifestazioni cliniche, proponendo teorie patogenetiche e coniando il termine di "endometriosi".[2]

L'endometrio ectopico risente, al pari di quello in sede, delle stimolazioni ormonali da parte degli ormoni sessuali, andando incontro a tutta una serie di modificazioni in senso proliferativo e funzionale, compresi i fenomeni di sfaldamento e sanguinamento in epoca mestruale, tipici appunto del normale tessuto endometriale in sede. Questo porta alla flogosi dei tessuti circostanti il tessuto ectopico, con insorgenza di sintomi quali, principalmente, dolore e infertilità, con formazione di cicatrici fibrotiche e aderenze nelle sedi di flogosi. È quindi una patologia dell'età feconda, più frequente nelle nullipare [3-7], che può eccezionalmente riscontrarsi in età prepuberale o nell'adolescenza. Tende poi a regredire dopo la menopausa o in seguito a castrazione.

Da un punto di vista topografico, riconosciamo diversi tipi di endometriosi: una endometriosi esterna pelvica, la quale si localizza a livello del peritoneo pelvico e degli organi pelvici (ovaio, tube, legamenti uterosacrali, setto rettovaginale, retto, sigma, vescica), una endometriosi extrapelvica (ombelico, vulva, cicatrici di interventi

laparotomici, appendice, polmoni) la quale è anche definita come endometriosi di quel particolare organo o tessuto, forma più rara di malattia.[8]. È possibile anche la presenza di endometriosi all'interno dell'utero o nel contesto dello spessore del miometrio, caso in cui si parla di adenomiosi o endometriosi interna. Macroscopicamente l'entità delle lesioni è estremamente variabile, da piccole lesioni a livello degli organi pelvici, fino a grandi cisti endometrioidiche spesso associate ad aderenze con alterazione dei rapporti tra gli organi pelvici stessi. Microscopicamente invece si riscontra la presenza di inclusioni di endometrio, completo di ghiandole e stroma, nel contesto di organi e apparati.

Così come si riscontra una ampia variabilità dal punto di vista morfologico, tale variabilità si rispecchia nell'ambito clinico: la sintomatologia è rappresentata, come detto, principalmente da dolore nel senso più ampio del termine (dolore che può presentarsi in varie forme particolari come nel contesto di dolore pelvico cronico e nelle sedi di interessamento, dismenorrea, dispareunia, disuria), e da infertilità (la quale avrebbe un'etiologia sia infiammatoria che anatomo-funzionale da alterazione dei visceri pelvici) [9]. Fanno seguito una serie di manifestazioni più sfumate ma non per questo secondarie, come la fatica cronica, dolore durante il periodo non mestruale e alcune comorbidità neoplastiche. [10] I sintomi non sempre correlano con lo stato di avanzamento della patologia: donne con lesioni ampie possono presentare una sintomatologia sfumata e, al contrario, donne con lesioni minime possono presentare sintomi gravi e invalidanti. [11]. Si può comunque affermare che coloro che presentino lesioni profonde e infiltranti gli spazi retroperitoneali vadano incontro a dolori pelvici più intensi.

La patologia rimane sotto molti punti di vista poco conosciuta e di difficile comprensione, è però oggetto di numerosissimi studi i quali, utilizzando metodiche di analisi sempre più avanzate, permetteranno di fare luce sui punti più oscuri della patologia.

## **1.2 *Epidemiologia***

La prevalenza di endometriosi è di difficile quantificazione dal momento che la chirurgia è il gold standard per la diagnosi e non sempre è possibile effettuare una laparoscopia diagnostica nelle donne in cui vi sia sospetto di endometriosi. Generalmente la laparoscopia viene effettuata quando vi sia una sintomatologia suggestiva, nella maggior parte dei casi assente. Spesso la diagnosi è casuale, nel contesto di interventi chirurgici.

La prevalenza viene attualmente stimata intorno al 6-10% nella popolazione generale. Questo aumento deriva certamente dal maggior utilizzo della laparoscopia come tecnica diagnostica nel contesto di condizioni di dolore pelvico e infertilità, e dal rilevamento di lesioni endometriosiche minime.

Negli USA il 7% delle donne in età riproduttiva è affetta da endometriosi [12], ed occorrono circa 11.7 anni dall'esordio di malattia prima di arrivare alla diagnosi.

La frequenza dell'endometriosi esterna pelvica è massima nell'intervallo di età tra i 30 e i 40 anni. È rara nell'età adolescenziale (3-8% dei casi) e nella post-menopausa (4-5% dei casi), con maggiore frequenza nelle nullipare e nelle donne che non hanno avuto gravidanze prima dei 30 anni.

Correlandoci con i sintomi, il 35% delle donne che lamentano dolore pelvico e il 30-45% di coloro che presentano infertilità, sono affette da endometriosi. [13]

In Italia, le donne che soffrono di endometriosi conclamata sono circa 3 milioni.

L'incidenza di endometriosi è di circa 1.3 casi ogni 1000 donne di età compresa tra i 15 e i 44 anni. In uno studio effettuato in Norvegia [14] si è evidenziato un rischio lifetime di endometriosi del 2.2%, ed è stata rilevata una associazione tra endometriosi e menarca precoce, nulliparità e mestruazioni frequenti. Quest'ultima associazione è stata verificata anche in altri studi, i quali correlano l'endometriosi con un ciclo di durata inferiore ai 27 giorni ed una durata del flusso mestruale superiore alla settimana.[15]

Si sono inoltre ipotizzate diverse altre correlazioni tra prevalenza, incidenza e fattori come: l'inquinamento da diossina (confermato in realtà solamente nei primati) [16], l'irradiazione corporea totale (anche quest'ultima evidenziata solo nei primati) [17], la familiarità (si ha un aumento della prevalenza nei parenti di primo grado di donne affette di 7 volte, e di 15 volte nel caso di gemelli omozigoti [18-21]) e lo stress: quest'ultima associazione deriva, a sua volta, dall'associazione tra endometriosi e sindrome LUF (follicolo non rotto ma luteinizzato), e dall'ulteriore associazione tra sindrome LUF e tratti ansiosi [22-25]. Vi è inoltre l'ipotesi che basse concentrazioni di ormoni steroidei a livello peritoneale favoriscano l'insorgenza di endometriosi [26]. Non essendovi però un adeguato modello animale, questa ipotesi non può essere verificata. Altro fattore che fa correlare l'endometriosi allo stress è la convinzione che questa sia una patologia tipica delle donne in carriera, sottoposte quindi a elevati livelli di stress. Questo può essere spiegato dal ritardo nella gravidanza in questo gruppo di donne, dall'aumento dell'infertilità con l'aumentare dell'età e un'aumentata prevalenza di endometriosi alla laparoscopia. In uno studio italiano è stato dimostrato che l'incidenza diminuisce all'aumentare della parità [27]. L'endometriosi è stata poi di recente correlata con un aumentato rischio di cancro dell'ovaio (OR=1.73; 95% CI 1.10; P=2.71) [28] e linfoma non Hodgkin [29]. L'epidemiologia della cisti endometriosa, rivela un aumento della frequenza all'aumentare dell'età [30] così come l'endometriosi profonda [30]. L'endometriosi è quindi una patologia frequente, specialmente in determinati gruppi di donne, e le correlazioni con particolari fattori estrinseci e intrinseci sono ancora incerte.



### **1.3 *Eziopatogenesi***

La ragione per la quale alcune donne sviluppano l'endometriosi e altre no, rimane tutt'ora sconosciuta. Sono state presentate diverse teorie supportate da evidenze scientifiche, ma nessuna di queste spiega pienamente gli aspetti eziopatogenetici della patologia. [31]

Le principali sono rappresentate da:

- Reflusso tubarico di sangue mestruale ed impianto dei frustoli endometriali nei vari tessuti. (Teoria di Sampson, 1927) [2]

Alla base di questa teoria vi sono due presupposti: il primo è che all'interno del sangue mestruale vi sono cellule endometriali le quali sono in grado, una volta giunte in cavità peritoneale, di impiantarsi e proliferare. Il secondo è che sia presente una alterazione della contrattilità uterina, la quale produca un flusso retrogrado con direzione: utero-tube-pelvi. Questa teoria è supportata da dati clinici e sperimentali, e spiegherebbe anche il motivo per il quale la localizzazione più frequente di malattia sia a livello dell'ovaio, dei legamenti utero-sacrali e del peritoneo pelvico (anche se non spiega la presenza di foci di endometriosi a livello di vagina, vulva, perineo, polmone, etc.).

Una mestruazione retrograda la troviamo in una grande percentuale di donne (70-90%) ma in coloro che sviluppano endometriosi la frequenza è maggiore.

Interessante è anche il fatto che nelle donne affette da endometriosi è riscontrabile in determinati casi, la presenza di iperperistaltismo e disperistaltismo, i quali creerebbero un gradiente capace di contribuire al reflusso endometriale.[31]

Non tutte le donne con mestruazione retrograda sviluppano però endometriosi: per tentare di spiegare questo fenomeno sono stati portati avanti numerosi studi, i quali hanno dimostrato che l'endometriosi è una patologia multifattoriale determinata da una reazione infiammatoria a livello peritoneale: tra i potenziali fattori determinanti

questo processo è stato valutato il ruolo dello stress ossidativo [32]. Si avrebbe infatti, nelle donne che sviluppano endometriosi, uno squilibrio tra fattori ossidanti (ROS), e fattori antiossidanti, a favore dei primi. Questo è anche dimostrato dal fatto che alcune terapie antiossidanti, come quella con mifepristone, hanno dato buoni risultati [33], portando all'inibizione della proliferazione delle cellule endometriali.

Il reflusso tubarico può essere favorito dalla presenza di anomalie dell'anatomia dei genitali interni (ipoplasia uterina con stenosi cervicale, retroflessione uterina, malformazioni genitali, aderenze intrauterine), non è invece dimostrato il ruolo favorente la malattia dei dispositivi intrauterini a scopo contraccettivo. L'ostacolo al deflusso del sangue mestruale può determinare l'accumulo di quest'ultimo e riempimento uterino e delle tube, con meccanismo simile a mestruazione retrograda e quindi endometriosi. Questi casi sono rappresentati ad esempio dalla presenza di un imene imperforato che non si risolve prima della prima mestruazione, caso raro e quindi anche difficile da diagnosticare.

- Ruolo delle glicoproteine nella patogenesi

Le integrine sono glicoproteine di superficie che fungono da recettori per la matrice extracellulare. Foidart et al. scoprì per primo, nel 1993 la presenza di queste glicoproteine nel tessuto endometriale [34], dove sono importanti nell'interazione tra tessuto stromale e ghiandolare. [34-36]. Queste molecole di adesione potrebbero mediare l'impianto di tessuto endometriale a livello peritoneale. Successivamente all'adesione, deve avvenire la degradazione della matrice extracellulare (il peritoneo). Marbaix et al. [37-38] e Kokorine et al. [39] hanno dimostrato che la diminuzione netta della concentrazione di progesterone che si produce alla fine del ciclo mestruale, potrebbe determinare la sintesi e l'attivazione delle metalloproteinasi della matrice, causando la rottura della matrice extracellulare

Così la presenza di collagenasi è stata riscontrata durante il periodo mestruale e la loro probabile presenza nel liquido peritoneale, insieme al rigurgito di cellule endometriali, potrebbe essere uno degli elementi della degradazione locale dell'ECM peritoneale. Kokorine et al. [40] scoprì la presenza delle metalloproteinasi della matrice nelle lesioni rosse peritoneali e nelle cisti endometrioidiche ovariche indipendenti dal ciclo mestruale, suggerendo così che le lesioni potessero rappresentare uno spargimento indipendente dal calo della concentrazione di progesterone. Questa ipotesi è stata rafforzata dalla scoperta di pro peptidi amino terminali del procollagene di tipo III, nel liquido peritoneale, che è un segno di aumentato metabolismo della matrice extracellulare. [41]

- Disseminazione linfatica o vascolare (teoria di Ilban, 1924) [42]

Secondo questa teoria, le lesioni deriverebbero da una disseminazione di cellule endometriali di provenienza uterina o da ulteriori foci di endometriosi.[43]. Questo fenomeno spiegherebbe le localizzazioni extrapelviche di alcuni foci (rari, 1-2%), come quelli pleurici. Un ulteriore meccanismo di spreading potrebbe essere dato da un trasporto di tipo vascolare: frammenti derivanti da tessuto normale o ectopico potrebbero diffondersi attraverso il sistema venoso durante la mestruazione [44], ad esempio a livello polmonare.

- Metaplasia dell'epitelio di origine celomatica o Mulleriana (Meyer, 1919) [45]

Secondo questa teoria vi sarebbero elementi di epitelio celomatico allo stato embrionale con la capacità di evolvere in tessuto endometriale successivamente all'inizio della stimolazione estrogenica corrispondente al menarca. Questo spiegherebbe alcune localizzazioni extrapelviche dell'endometriosi, o la rarissima presenza di tessuto endometriale in maschi trattati con terapia estrogenica, o orchietomia per carcinoma prostatico. [46-47]

- Disseminazione chirurgica

Questo processo è responsabile dell'impianto di tessuto endometriale a livello di cicatrici chirurgiche conseguenti a vari tipi di interventi, come interventi di isterectomia laparotomica o, in determinati casi, taglio Cesareo [48], anche se in quest'ultimo caso l'impianto di tessuto endometriale sembra essere meno importante, a causa della trasformazione deciduale dell'endometrio conseguente allo stato gravidico.

- Predisposizione genetica

La componente genetica ha sicuramente un ruolo, dimostrato dal fatto che le strette familiari di donne affette hanno una maggiore possibilità di sviluppare la malattia, anche in maniera estesa. Parliamo, ad esempio, di figlie, sorelle, nipoti. Questo sarebbe dato dalla presenza di alcuni loci genetici predisponenti la patologia, situati in prevalenza sul cromosoma 10 [49]. È stato visto inoltre, che l'attivazione genetica dell'oncogene k ras induce la presentazione di una endometriosi simile a quella umana.[50]

- Alterazioni del sistema immunitario

Tra i meccanismi patogenetici ipotizzati per l'endometriosi, emerge l'ipotesi che alla base della patologia vi sia un'alterazione immunitaria, con diminuzione sia dell'immunità cellulo-mediata, che dell'immunità umorale. [51-52] In particolare, gli impianti endometriali in sede ectopica avrebbero un grande potere antigenico, che determinerebbe la produzione di anticorpi antiendometrio sia a livello uterino che a livello sierico e del fluido peritoneale. Questi potrebbero andare ad interferire con l'impianto embrionale, con la vitalità dell'embrione durante la fase di sviluppo, e, forse, anche con la possibilità dello spermatozoo di fecondare l'ovocita. Secondo uno studio di Venturini et al [53], l'attività citotossica linfocitaria dipenderebbe dall'esposizione da parte delle cellule endometriali di molecole del complesso

maggiore di istocompatibilità di tipo 1. Questo porterebbe all'attività litica. È stato inoltre dimostrato che la presenza dell'allele HLA-B7 può inibire l'attività litica, suggerendo che lo sviluppo dell'endometriosi potrebbe essere controllato geneticamente. Secondo queste ipotesi quindi l'endometriosi assumerebbe i tratti di una patologia autoimmune con immunocomplessi nelle ghiandole endometriali e anticorpi circolanti.

Secondo Massobrio et al [54] il sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi, determinando tutta una serie di eventi che iniziano con l'adesione al mesotelio delle cellule endometriali, la conseguente reazione infiammatoria con attivazione dei macrofagi, rilascio di fattori immunosoppressivi e inibizione della distruzione delle cellule endometriali ectopiche.

Lo sviluppo della malattia solo in determinate donne potrebbe derivare da uno squilibrio tra i fattori protettivi l'impianto delle cellule endometriali, rappresentati da componenti del sistema immunitario (macrofagi, NK) e la capacità delle cellule endometriali stesse di impiantarsi a livello della matrice extracellulare sottoperitoneale. Questo però può avvenire solo in presenza di microtraumi a livello peritoneale. Non vi sono comunque prove cliniche che l'endometriosi si sviluppi più frequentemente in pazienti immunosopresse.

Si pensa anche che l'endometriosi sia associata ad una condizione di infiammazione peritoneale subclinica, dimostrata dall'aumentata presenza a livello del liquido peritoneale di macrofagi, citochine, fattori di crescita e fattori angiogenetici. Questi ultimi, secreti da macrofagi attivati, hanno la capacità di favorire l'impianto e lo sviluppo delle cellule endometriali a livello peritoneale. L'endometrio di donne con endometriosi inoltre, secondo prove sempre più numerose, avrebbe una importante attività aromatasica data dalla presenza della proteina citocromo P450, la quale determinerebbe una importante produzione di

estrogeni, associati alla crescita del tessuto endometriale ectopico. Si verrebbe così a creare un meccanismo a feedback positivo tra l'infiammazione locale e la crescita estrogeno-indotta del tessuto.[55]

In generale, le sedi più colpite dalla patologia sono l'ovaio, i legamenti uterini (rotondi, larghi, utero-sacrali) ed il peritoneo del cavo di Douglas. Le altre strutture sono, in ordine di frequenza: peritoneo che ricopre l'utero, setto retto-vaginale, salpingi, sigma, retto, vescica, appendice, vagina, collo uterino, vulva, ombelico, regione inguinale, cicatrici laparotomiche o perineali, uretere, pleura polmone. Nella maggior parte dei casi le sedi interessate sono multiple. Solo in un terzo delle pazienti riscontriamo un interessamento unico.

I soggetti a più elevato rischio indicati dal Gruppo Italiano di Endometriosi [56] sono: le nullipare, coloro che presentano flussi mestruali ravvicinati e abbondanti.

La patologia è rara in età adolescenziale (2-3% ma anche fino all'8%) e in età post menopausale (4-5% dei casi). In quei casi in cui si riscontra la presenza di endometriosi clinicamente significativa in pazienti in età post menopausale, generalmente si tratta di pazienti obese con localizzazione ovarica e pelvica di malattia. Ciò deriva dal fatto che in questi soggetti si ha una grande produzione di androstenedione a livello surrenalico o ovarico, il quale viene convertito in estrone a livello del tessuto adiposo. Si hanno quindi elevati livelli di estrogeni pur essendo in età post menopausale, con stimolazione alla proliferazione dell'endometrio ectopico. Questa condizione aumenta anche il rischio di sviluppare il carcinoma endometriale. [57]

Infine per quanto riguarda i fattori di rischio per l'insorgenza di endometriosi riconosciamo:

- Fattori genetici: la familiarità ha sicuramente un ruolo nel contesto dell'insorgenza dell'endometriosi. Questo è dimostrato dal fatto che l'incidenza di malattia nelle parenti di primo grado di donne affette è dalle 6 alle 9 volte superiore rispetto alla

popolazione generale, essendo che le parenti di primo grado sviluppano la patologia nel 7% dei casi, mentre le parenti di secondo grado la sviluppano nel 2%. [58-59]

Questo suggerisce una trasmissione multifattoriale. In particolare sono stati identificati alcuni loci genetici presenti principalmente sul cromosoma 10, associati allo sviluppo di malattia [60]. I due principali geni coinvolti sono EMX2, che codifica per un fattore di trascrizione del tratto riproduttivo, e il gene PTEN, oncosoppressore implicato nella trasformazione maligna dell'endometriosi dell'ovaio. A questi si aggiungono difetti anatomici che vanno ad aumentare il rischio di mestruazione retrograda, come il corno uterino non comunicante, imene imperforato, setto vaginale trasverso.

- Fattori ambientali: è stato rivelato grazie ad alcuni studi che diverse tossine ambientali hanno la possibilità di interferire con la produzione di ormoni con attività sul tratto riproduttivo, e sul sistema immunitario. Per questi motivi potrebbero essere implicati nell'insorgenze dell'endometriosi. Tra queste, la prima che è stata effettivamente correlata con la patologia è stata il Bisfenolo A, sostanza presente soprattutto nei metalli plastici. Questa scoperta è avvenuta nel 2010 grazie ad uno studio di Pietro Giulio Signorile, il quale ha verificato come la sostanza interferisse con l'attività dell'apparato endocrino, attivando i recettori degli ormoni [61]. Lo studio è stato inoltre confermato dalla FIE (Fondazione Italiana Endometriosi) nel 2011. Nel 2013 poi, gli esperti del Freud Hutchinson Cancer Research Centre mettono in correlazione l'endometriosi con sostanze chimiche presenti nei pesticidi, in particolare con il mirex e beta-esaclorocicloesano [62].
- Fattori nutrizionali e stress ossidativo: nel 2004 uno studio di Missmer et al. riconosce come fattore di rischio l'assunzione di acidi grassi trans insaturi. [63] Nel 2011 ulteriori studi hanno confermato che l'assunzione di acidi grassi polinsaturi nelle donne con endometriosi favorirebbe l'infiammazione cronica e lo stress

ossidativo [64]. Già dal 2001 carne rossa e insaccati venivano valutati come fattori di rischio a loro volta. [65]. Al contrario, l'assunzione di latticini, calcio, vitamina D e magnesio avrebbero un rapporto inversamente proporzionale all'insorgenza di malattia [66]. Per quanto riguarda lo stress ossidativo in sé, questo è correlato direttamente all'endometriosi: nelle donne affette sono stati ritrovati livelli di vitamina E nel liquido peritoneale inferiori al normale, dimostrando quindi una carente protezione verso lo stress ossidativo e una maggiore possibilità di sviluppare la patologia [67]. L'assunzione di antiossidanti con la dieta però non è stato dimostrato essere un fattore efficace nella prevenzione di malattia.

## ***1.4 Principali localizzazioni dell'endometriosi***

La sede più comunemente interessata da questo processo è rappresentata dall'ovaio. Le altre sedi sono, in ordine di frequenza: legamenti uterini (legamento largo, rotondo, utero-sacrale) e il peritoneo del cavo di Douglas.

### 1) Endometriosi dell'ovaio

L'ovaio è la sede più frequentemente interessate. In particolare, 2/3 delle donne affette presentano un interessamento a questo livello, interessamento che nel 50% dei casi è bilaterale. Le lesioni a questo livello possono presentarsi come:

- Endometriosi superficiale dell'ovaio: piccoli noduli o microcisti che possono raggiungere un diametro di 5 millimetri. La consistenza è dura con un colorito tendente al rosso scuro, talvolta bluastro o nerastro, più raramente rosso vivo. Circondati da tessuto retratto o cicatriziale, l'ovaio generalmente aderisce tenacemente al legamento largo, al peritoneo del cavo di Douglas, o alla parete posteriore dell'utero o al sigma.



- Endometriosi profonda dell'ovaio: costituita da cavità piene di sangue nerastro localizzate più o meno profondamente, definite pertanto cisti endometrioidiche.

## 2) Endometriosi del peritoneo pelvico

Le lesioni derivano da una proliferazione periodica con invasività locale, sanguinamento ricorrente, tendenza alla fibrosi e cicatrizzazione.

Donnez et al [68] riconoscono due tipi di lesioni peritoneali: pigmentate e non pigmentate. Queste appaiono:

- Nere: tipiche lesioni con aspetto increspato
- Rosse: simili morfologicamente a delle fiamme, escrescenze ghiandolari, petecchie, aree ipervascolarizzate.
- Bianche: lesioni opacizzate, aderenze sotto ovariche, placche giallo-marrone, difetti peritoneali circolari.

Il colore di queste lesioni da un lato ne rappresenta l'evoluzione temporale, da un altro lato, secondo alcuni potrebbe rappresentarne anche lo stato di attività: le lesioni rosse avrebbero un'attività più importante, le nerastre sarebbero in una condizione di semi-attività, le più chiare invece sarebbero inattive.

## 3) Endometriosi profonda e infiltrante

È definita profonda e infiltrante quell'endometriosi che provoca lesioni che si approfondano oltre la superficie del peritoneo pelvico per più di 5 mm [69].

Macroscopicamente sono lesioni nodulari, inoltre, a differenza delle lesioni superficiali, quelle profonde non entrano in contatto col fluido peritoneale, il quale ha una certa azione inibitoria sulla crescita di quelle superficiali. Per questo motivo la crescita delle lesioni profonde è maggiore, per azione degli ormoni ovarici

circolanti.

Vengono descritti 3 tipi di endometriosi profonda da Koninckx e Martin [69]:

- Tipo 1: endometriosi che, partendo da un'area circondata da tessuto sclerotico, si approfonda a cuneo oltre il peritoneo del cavo di Douglas, verso il setto retto-vaginale.
- Tipo 2: retrazione della parete intestinale (retto), reperibile come una zona di indurimento.
- Tipo 3: noduli sferici nel contesto del setto retto vaginale. Nel fornice vaginale posteriore possono comparire cisti blu o nerastre. Le lesioni appartenenti a questo tipo possono evolvere provocando sclerosi periuretrale e soprattutto grave dolore pelvico con dispareunia profonda.

#### 4) Endometriosi delle salpingi

Questa localizzazione non è molto frequente. Per lo più associata a endometriosi ovarica o uterina. Vi sono diverse modalità con cui si può sviluppare:

- Per estensione di una adenomiosi uterina o proliferazione endometriale nella parete tubarica.
- per metaplasia della mucosa tubarica in senso endometriale
- Per passaggio a livello tubarico di sangue mestruale, con successivo impianto nella parete della tuba di frustoli endometriali.

Solitamente la lesione si localizza nella porzione interstiziale della tuba, o a livello del padiglione, più raramente nel tratto istmico. Quando si localizza in quest'ultima sede, può comparire il quadro della cosiddetta salpingite istmica nodosa, la quale si presenta con due nodulazioni a livello degli istmi tubarici. Questa è una condizione patologica progressiva, spesso bilaterale, e come ultimo stadio vede un'occlusione

delle tube con conseguente infertilità. L'occlusione in sé può essere totale o parziale.

Più frequentemente però non si arriva all'ostruzione, piuttosto si ha una alterazione dei normali rapporti tubo-ovarici e della funzionalità tubarica.

Nel caso in cui la sede dell'endometriosi tubarica sia sierosa, si possono osservare piccoli noduli irregolare, ben delimitati.

L'endometriosi tubarica a sede mucosa appare come un'area emorragica.

#### 5) Endometriosi del collo uterino

Riconosciamo in questo contesto un'endometriosi del collo uterino primitiva, solitamente superficiale, e una secondaria (anche detta adenomiosi del collo uterino), più profonda nello spessore della cervice. Quest'ultima deriva dal diffondersi di una adenomiosi.

La forma primitiva presenta a livello della superficie della portio, in sede sottomucosa, piccoli nodulo rosso bluastri, meglio visibili in periodo perimenzstruale. Questi noduli possono ulcerarsi e sanguinare, sia spontaneamente sia in seguito a traumatismo (come il coito). In determinati casi, con localizzazioni di malattia più profonde, si può avere un aspetto della portio apparentemente normale, con Pap-test e colposcopia negativi, con presenza però di lievi sanguinamenti durante i rapporti sessuali o al minimo traumatismo (es: visita dallo speculum).

La adenomiosi del collo può presentarsi inoltre con dolori pelvici e disturbi urinari, per l'avvicinamento della vescica al tratto cervicale e conseguente congestione.

L'endometriosi superficiale del collo si tratta generalmente con escissione chirurgica dei noduli o criocoagulazione, elettrocoagulazione, distruzione con laser.

L'adenomiosi cervicale può essere trattata in diversi modi a seconda dei sintomi e

dell'età: in pazienti in età perimenopausale con dolori pelvici, disturbi urinari e cervicorragie, il trattamento consigliato è l'isterectomia. Per pazienti più giovani invece si può ricorrere la terapia ormonale soppressiva anche in presenza di sintomi marcati.

#### 6) Endometriosi vaginale

L'endometriosi vaginale è quasi sempre associata a lesioni a livello ovarico e del setto retto-vaginale. Questo tipo di manifestazione è infrequente, e generalmente deriva da un'estensione di lesione in primis localizzata a livello del cavo di Douglas. La disseminazione può anche avvenire in seguito a intervento chirurgico: se l'impianto avviene durante una colpoperineoplastica, l'area endometriosica sarà localizzata a livello del terzo medio o inferiore della vagina. In altri casi l'endometriosi sarà localizzata per lo più a livello del fornice posteriore, sotto forma di piccoli noduli duri che possono assumere un colorito rosso, bluastro o nero. In pochi casi l'endometriosi vaginale può assumere la forma di endometriosi ulcerativa sanguinante.

Sintomo invece frequente è la dispareunia profonda.

#### 7) Endometriosi vulvare

Questa localizzazione è estremamente rara. Può verificarsi per diffusione e impianto di tessuto endometriale in seguito ad interventi chirurgici, tipicamente riparazione di un rettocele, lacerazione da parto. I noduli, di piccole dimensioni, possono localizzarsi in corrispondenza dell'orifizio inguinale esterno (origine metaplastica) oppure al di sotto della cute delle grandi labbra o nella regione della forchetta del perineo (disseminazione chirurgica). Questi piccoli noduli possono talvolta, in corrispondenza della fase mestruale o ovulatoria, andarsi a gonfiare,

assumendo un colorito bluastrò, e anche determinare un sanguinamento di colore scuro, tendente al nero. dal punto di vista terapeutico il trattamento può essere chirurgico (asportazione) o ormonale soppressivo.

#### 8) Endometriosi intestinale

Il tratto gastrointestinale rappresenta la localizzazione più comune di endometriosi extrapelvica. Si ha un interessamento a questo livello nel 5-25% delle donne affette da endometriosi, e le zone più colpite sono rappresentate dal retto-sigma. In determinati casi possono essere interessati anche l'appendice, il tenue e l'omento. Si vengono a produrre delle lesioni rossastre circondate da tessuto cicatriziale retratto. Le lesioni interessano generalmente la tonaca muscolare e la sierosa, ma in alcuni casi può essere interessata anche la mucosa, portando a episodi di erosione e sanguinamento, con melena.

Il corredo sintomatologico che ne deriva può essere caratterizzato, in un primo momento, da episodi di diarrea, tenesmo, stipsi (ritmati dal ciclo mestruale), fino a episodi di tipo subocclusivo o occlusivo. La ciclicità di sintomi è un fattore molto importante, permette un iniziale riconoscimento della patologia endometriosica.

#### 9) Endometriosi vescicale e del tratto urinario

La localizzazione a questo livello può essere primitiva o secondaria a diffusione di una forma del setto vescico-vaginale. Il processo può interessare la mucosa vescicale provocando ematuria, disuria, cistalgie cicliche. Alla cistoscopia si può valutare la presenza di una lesione nodulare od ulcerata che entra in diagnosi differenziale con il carcinoma vescicale. Se la mucosa non è coinvolta, manca l'ematuria.

## 10) Altre localizzazioni

Tra le localizzazioni più rare di endometriosi ritroviamo l'endometriosi toracica, la quale va a localizzarsi nella pleura o nel polmone.

Generalmente l'endometriosi pleurica deriva da una diffusione di una endometriosi pelvica attraverso il peritoneo per la circolazione del fluido peritoneale.

L'endometriosi polmonare invece si pensa derivi da una diffusione ematogena di frustoli endometriali, e più spesso interessa i lobi inferiori.

La sintomatologia è spesso assente. Quando presente può essere rappresentata da generici disturbi toracici che compaiono in corrispondenza della mestruazione e scompaiono con la gravidanza, emorragie o emottisi, fino a emotorace.

Le localizzazioni toraciche in generale non hanno bisogno di terapia chirurgica: danno buone risposte con la terapia ormonale soppressiva.

Altre localizzazioni possono essere a livello delle cicatrici laparotomiche, che si presentano sotto forma di noduli più o meno superficiali. Gli interventi che possono dare una endometriosi della cicatrice sono principalmente: isterectomia, miomectomia, metroplastica, appendicectomia e in determinati casi anche taglio Cesareo, ma più raramente.

## 1.5 *Anatomia Patologica*

- Aspetti macroscopici

Le caratteristiche macroscopiche dipendono da vari fattori, come la sede di malattia, la gravità, le tempistiche di sviluppo e insorgenza, la presenza di reazioni fibrotiche che la patologia stessa può avere determinato.

Le lesioni possono essere localizzate o diffuse: quelle localizzate si presentano come piccoli noduli o cisti rossastre, bluastre o nere, con connettivo circostante

ipertrofico, talora retratto e con aspetti cicatriziali. Queste lesioni sono più evidenti in fase perimenzstruale, e la loro confluenza può dare origine a vere e proprie cavità ripiene di sangue coagulato, di colore nero o cioccolato (endometrioma), o a grandi noduli compatti ma comunque ripieni di sangue. Gli endometriomi sono più frequentemente localizzati a livello ovarico e possono determinare, oltre a una ipertrofia connettivale circostante con retrazione del connettivo stesso, anche una irritazione del peritoneo data dalla trasudazione del sangue contenuto nelle cisti o nei noduli, la quale porta a una reazione fibro-aderenziale con alterazione dei rapporti tra i vari organi (aderenze tra ovaio e intestino, intestino e peritoneo pelvico, utero e intestino). Sovente in caso di endometriosi pelvica l'utero diventa fisso e retroverso e con la sua parete posteriore aderisce al sigma o alle anse del tenue per cui il Douglas viene oblitterato da questa situazione aderenziale. Nella forma diffusa questi aspetti possono essere più evidenti e interessare quasi tutti gli organi pelvici, alterandone profondamente i rapporti e l'anatomia, anche se in alcuni casi la reazione fibro-aderenziale può essere quasi del tutto assente. L'endometriosi può manifestarsi anche sottoforma di "lesioni sottili" microscopiche che includono impianti rossi (petecchiali, vescicolari, polipoidi, emorragici), vescicole sierose di aspetto chiaro, chiazze bianche, cicatrici, zone peritoneali scolorate giallo-brune, aderenze peri-ovariche. Le lesioni rosse rappresentano la fase più attiva della malattia. Su questo tipo di lesioni viene posta grande attenzione, soprattutto per quanto riguarda la loro ricerca, per la crescente consapevolezza della loro importanza e frequenza.[70]

L'endometriosi è una patologia a carattere progressivo, dove a un primo interessamento ne seguono altri per il ripetersi dello stesso meccanismo o per disseminazione del materiale endometriosico. In particolare secondo Brosens e Brosens [71] le lesioni endometriosiche profonde, che penetrano per più di 5mm ,

hanno una maggiore tendenza alla progressione rispetto a quelle superficiali. Sono inoltre più difficili da classificare durante la laparoscopia per la loro localizzazione retroperitoneale.

Le lesioni di nuova insorgenza sono di piccole dimensioni, rilevabili sui tessuti circostanti, rosse e ripiene di sangue. Con il passare del tempo le aree interessate da endometriosi si estendono, assumono una colorazione chiara o marrone scura e vengono descritte di aspetto “a polvere bruciata” o cisti cioccolato. Le lesioni più vecchie invece assumono un colore chiaro, retratte rispetto ai tessuti adiacenti.

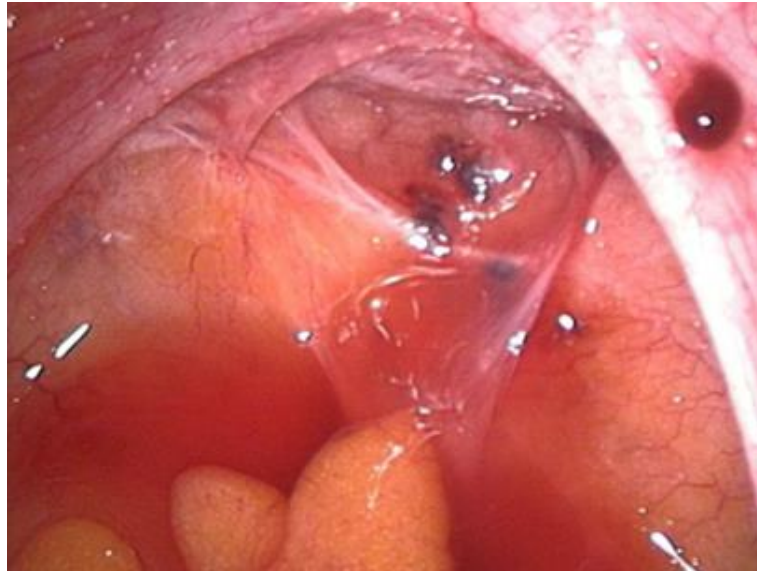
L’endometrio ectopico come detto, mantiene le stesse funzionalità e caratteristiche dell’endometrio in sede: ciò significa che anche questo andrà incontro a un sanguinamento durante la fase mestruale.

Questa mestruazione ectopica è responsabile del contenuto sanguigno riscontrabile a livello dei noduli e delle cisti, così come della loro tensione e aumento di volume e, in determinati casi, della loro lacerazione.

In ultimo, l’endometriosi può andare ad assumere un carattere invasivo simil neoplastico, penetrando negli spazi siero-muscolari e anche mucosi dei visceri, determinando ulcerazioni e sanguinamenti. In pazienti con endometriosi pelvica non è raro, al momento dell’apertura dell’addome, la visione di una tinteggiatura scura e ad aspetto di “polvere nera bruciata” (powder-burn o gunshot) sull’omento e peritoneo, conseguenti a disseminazione ematica su base endometriosa ed evoluzione tintoriale.

Per la diagnosi di endometriosi è necessaria la conferma istologica. La laparoscopia infatti, ha una bassa accuratezza, con specificità del 77% e VPP del 44% [72].





*Figura 1: aspetto laparoscopico dei focolai endometriosisi localizzati a livello del cavo di Douglas e del legamento utero-sacrale destro.*

- Aspetti microscopici

Microscopicamente l'area endometriosisica è molto simile al normale endometrio: costituita da ghiandole tubulari rette circondate da stroma citogeno con o senza macrofagi contenenti emosiderina.

Nelle aree endometriosisiche con piccole lesioni talvolta prevale la componente ghiandolare, altre volte la componente stromale.

La diagnosi istologica può essere raggiunta valutando la presenza di diversi elementi, spesso associati tra loro, più di rado in maniera singola:

- Ghiandole endometriali, associate o meno a stroma endometriale
- Stroma endometriale, con ghiandole assenti
- Focolai emorragici freschi (globuli rossi o pigmenti di emosiderina) o di vecchia data (macrofagi contenenti emosiderina), senza vere e proprie strutture endometriali.

A questi quadri possono aggiungersi anche:

- Infiltrati infiammatori.

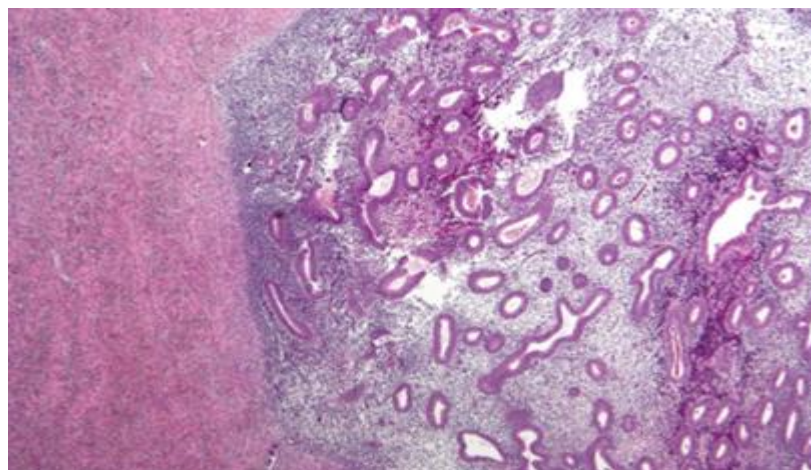
- Ipertrofia del connettivo, con più o meno annessa reazione fibro-adesiva.

Non sempre l'aspetto istologico delle ghiandole corrisponde alla fase del ciclo, soprattutto se questa è secretiva. Spesso le ghiandole ectopiche rimangono in fase proliferativa, mentre l'endometrio normale assume atteggiamenti secretivi premenstruali. Questo può essere dovuto alla presenza di sangue che altera l'epitelio ectopico, all'alterata vascolarizzazione o alla scarsità di recettori per il progesterone presenti nell'endometrio ectopico.

In un 25% dei casi circa, l'endometrio ectopico può andare incontro ad atrofia, determinata dalla pressione che esercitano sul tessuto le strutture cistiche ripiene di sangue. Questa compressione può portare a scomparsa totale o parziale delle strutture endometriali.

Con la gravidanza le zone di endometriosi tendono ad andare incontro a reazione deciduale prima, atrofia e necrosi poi. Si è visto recentemente che il miglioramento corrispondente alla gravidanza è dato per lo più dal clima iperestrogenico che si stabilisce nel periodo puerperale e nei mesi di allattamento.

Con la menopausa, le lesioni tendono a regredire spontaneamente.



*Figura 2: Sezione istologica che mostra l'endometriosi (destra) e lo stroma ovarico normale (sinistra)*

## ***1.6 Sintomatologia***

Nel 20-25% dei casi l'endometriosi è asintomatica e viene diagnosticata in corso di interventi di laparoscopia eseguiti per infertilità non spiegata o per altre indicazioni.

Nei casi in cui sia sintomatica, non sempre i sintomi sono correlati con l'estensione di malattia.[73] I principali sono comunque:

- Dismenorrea
- Dispareunia
- Dolore pelvici cronici
- Sterilità

Inizialmente il dolore tende a comparire solo in epoca mestruale, e in pazienti che non hanno mai avuto mestruazioni dolorose (dismenorrea secondaria). Generalmente la sintomatologia dolorosa ha inizio qualche giorno prima del flusso, si intensifica durante il flusso stesso ed è massimo alla fine della mestruazione. Questo dolore deriva dall'instaurazione di un intenso processo infiammatorio sterile che interessa i tessuti circostanti i focolai endometriosi, per il rilascio di sangue e detriti mestruali da parte di questi ultimi. Recentemente è stato dimostrato che il dolore deriva dalle aree di peritoneo sano adiacente ai focolai di endometrio ectopico [74].

Con l'evolversi della malattia il dolore diviene più forte e prolungato [75-76]: dura sempre di più, fino ad essere un dolore costante gravativo a livello della zona pelvica, un malessere permanente nel quale si inseriscono le crisi dolorose mestruali sempre più intense.

Questo deriva dall'aumento progressivo del numero di focolai endometriosi e dal loro aumento volumetrico durante la fase mestruale. Inoltre, si vengono a produrre delle reazioni fibroadesive perilesionali che provocano aderenze tra organi pelvici e addominali.

Generalmente i disturbi iniziano molto tempo dopo la pubertà e raggiungono l'apice intorno ai 30-35 anni di età, in assenza di terapia e in assenza di gravidanze portate a

termine.

Dipende comunque da soggetto a soggetto: alcune donne non hanno nessun tipo di sintomatologia algica ma presentano infertilità: in seguito a esplorazione laparoscopica poi possono essere scoperti focolai endometriosisici anche avanzati.

Altro sintomo caratteristico è la dispareunia profonda non orificiale, riscontrabile in un 40% dei casi. È presente soprattutto quando si associano: localizzazione pelvica dell'endometriosi, retroversione uterina fissa e coinvolgimento del setto retto-vaginale e del Douglas. Il periodo di maggiore intensità è quello perimenzstruale, e può compromettere seriamente la vita sessuale delle pazienti [77]

La sterilità è presente nel 30-35% delle pazienti desiderose di figli e affette da endometriosi.

In un 25-20% di casi possono esservi sanguinamenti uterini anomali, sotto forma di spotting premenstruale o menorragia.

Si può associare inoltre una condizione di disfunzione dell'ovulazione fino alla anovularietà, in un 15 % di casi.

Altri sintomi, più rari, sono rappresentati da:

- Defecazione dolorosa: soprattutto in fase premenstruale. Dovuta all'interessamento del setto retto-vaginale o della parete rettale.
- Crisi di stipsi ostinata: talora con stati sub occlusivi ad andamento ciclico ritmato dalla mestruazione.
- Dolori inguinali ciclici
- Pollachiuria, disuria, più raramente ematuria: quest'ultima può derivare da un interessamento del setto vescico-uterino. Può essere micro o macroscopica, e compare in generale nel periodo perimenzstruale.

In rari casi, per rottura di un endometrioma si può incorrere in un emoperitoneo e addome acuto. Gli endometriomi possono andare anche incontro a suppurazione.

In presenza di una sintomatologia dolorosa ciclica, associata ad una massa in sede extrapelvica, è importante pensare ad un'endometriosi extrapelvica, anche se questa spesso è asintomatica.

### ***1.7 Endometriosi ed infertilità***

È stato ipotizzato che l'infertilità possa essere dovuta alle lesioni che la malattia determina e alle alterazioni delle funzioni tubariche ed ovariche: mancanza di ovulazione, anormale sviluppo follicolare con ridotta crescita follicolare, ridotti livelli circolanti di estrogeni in fase preovulatoria, deficit della fase luteale, sindrome LUF (follicolo non rotto ma luteinizzato), anomali picchi di LH. Alcuni pazienti hanno più alti livelli di prolattina, talvolta anche testosterone [78-79]. Non si può comunque dire che queste alterazioni ormonali siano più frequenti nell'endometriosi.

Nell'endometriosi moderata o grave coinvolgente l'ovaio associata ad estesi fenomeni aderenziali, l'infertilità deriva dalle aderenze peritubariche o periovariche e alla dislocazione del padiglione tubarico che porta dismotilità tubo-ovarico, impedendo la captazione dell'ovocita. Non raramente il fenomeno delle aderenze può obliterare anche il cavo di Douglas.

L'infertilità si può però presentare anche in donne con endometriosi minima o lieve, dove le aderenze sono assenti e i foci endometriosici scarsi: si è ipotizzato che possa venirsi a creare un alterato ambiente peritoneale possibile responsabile dell'infertilità: nel fluido peritoneale di questi soggetti infatti, si possono reperire quantità maggiori di macrofagi attivati produttori di IL-1 con produzione di prostaglandine a livello dell'impianto di endometrio ectopico. Le prostaglandine andrebbero quindi a inficiare sui meccanismi ovulatori alterando inoltre la motilità tubarica e uterina.

L'endometriosi inoltre può essere considerata come una patologia autoimmune, con produzione quindi di autoanticorpi antiannidamento dell'embrione a livello della mucosa uterina e autoanticorpi circolanti nel fluido peritoneale. Questa condizione potrebbe portare ad aborti precocissimi e appunto sterilità [80-82]. Altri studi ipotizzano la produzione di autoanticorpi che impedirebbero la risalita degli spermatozoi e provocare a livello dell'endometrio uterino il rigetto dell'embrione.

Talune donne infertili con endometriosi, inoltre, presentano livelli più elevati di prolattina. Sovente però l'infertilità è associata con alterazioni di tuba e ovaio, che ne alterino l'anatomia e la motilità. Possono anche, più di rado, subentrare dei fenomeni occlusivi delle salpingi per l'instaurarsi di un fenomeno infiammatorio.

Anche l'ovaio può presentare delle lesioni che alterino la fertilità del soggetto: cisti endometrioidiche possono determinare alterazioni meccaniche o funzionali.

## **1.8 Diagnosi**

Generalmente la diagnosi di endometriosi viene posta successivamente ad un controllo laparoscopico o in corso di laparotomia per altra indicazione: questo per l'aspetto tipico delle lesioni. La conferma deve però essere sempre istologica. Esistono lesioni non ben visibili alla laparoscopia, lesioni non pigmentate o sottoperitoneali.

Il sospetto clinico di endometriosi, e quindi l'indicazione alla laparoscopia, deve sempre porsi per:

- Infertilità da causa inspiegata
- Dolore pelvici cronici
- Dolore pelvici acuti recidivanti
- Dismenorrea con le seguenti caratteristiche: non si è instaurata dal menarca ma successivamente, ha un andamento peggiorativo sia nell'ambito della singola

mestruazione (peggiora verso il finire del flusso mestruale), sia con l'aumentare dell'età, è grave e ribelle.

- Dispareunia profonda da causa inspiegata.

Dal punto di vista clinico i reperti sono estremamente variabili, ma spesso all'esplorazione vaginale o rettale non sono riscontrabili lesioni capaci di spiegare la sintomatologia.

Spesso l'utero è retroversoflesso, fisso e/o si possono apprezzare dei piccoli noduli (2-4mm) nel contesto dei legamenti utero-sacrali, del setto rettovaginale o nel cavo di Douglas. Questi noduli sono spesso dolenti, e spesso la dolenzia è accentuata in fase perimestruale, quando sembrano essere aumentati di volume. Frequente è l'associazione coi fibromiomi.

Possono anche essere avvertiti in sede ovarica delle tumescenze cistiche di diametro variabile, fisse e dolenti, particolarmente in fase perimestruale (endometriomi ovarici cistici).

Molto utile ai fini della diagnosi è effettuare più visite all'interno dello stesso ciclo: una visita lontano dalla fase di flusso mestruale, e un'altra nei giorni immediatamente precedenti possono aiutare a apprezzare delle differenze nei rilievi effettuati: questo perché come detto in fase perimestruale le lesioni hanno volume maggiore e la sintomatologia dolorosa è più marcata.

Come detto la conferma della diagnosi può essere effettuata solo tramite esame istologico.

Il materiale biotico può essere prelevato o durante laparoscopia, o durante una laparotomia effettuata per altre motivazioni.

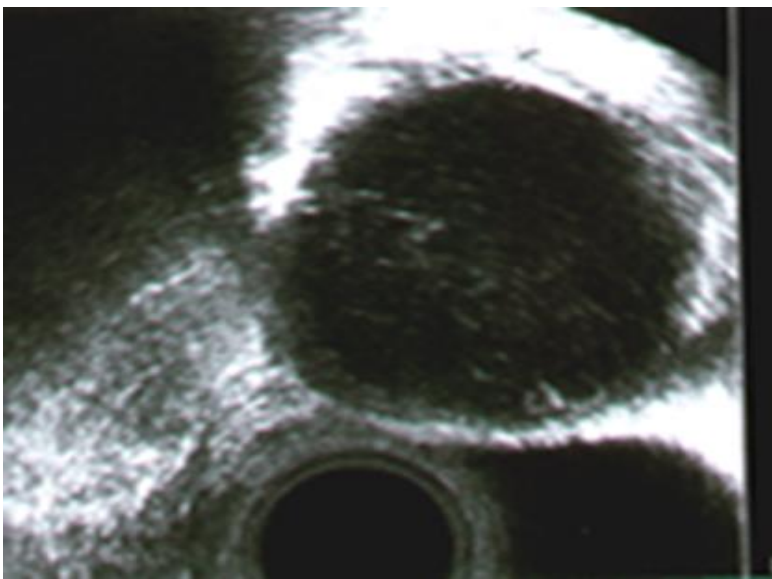
Altre tecniche utilizzabili per effettuare una conferma diagnostica sono:

- La scoperta di difetti di riempimento all'isterosalpingografia. Riscontrare la presenza di endometrio ipertrofico o polipoide ha una correlazione significativa con l'endometriosi.

- Ecografia con sonda transvaginale permette di valutare con accuratezza diverse caratteristiche: il volume, la forma, la localizzazione e il contenuto di sangue delle lesioni stesse.

Per quanto riguarda le varie tecniche di imaging:

- All'ecografia si può valutare la presenza di un contenuto particolare a livello delle cisti endometriose, corpuscolato. Questo è visibile soprattutto utilizzando la sonda transvaginale. Si può valutare anche la presenza di proliferazioni solide e setti di medio spessore. Un nodulo di endometriosi appare all'ecografia con sonda transvaginale come una massa ipoecogena con una rima iperecogena. Il Doppler può essere utile in quanto, in caso di cisti endometriose, evidenzia la presenza di un setto scarsamente vascolarizzato.



*Figura 3: immagine ecografica di cisti endometriosa*

- La Risonanza Magnetica è una metodica molto spesso utilizzata. Permette una valutazione generale della pelvi e di identificare facilmente le lesioni emorragiche e l'epoca del sanguinamento. Le lesioni tipiche hanno alta intensità in T1 e bassa intensità in T2. La correlazione non è comunque diretta con lo stadio di malattia, si



possono però evidenziare endometriomi, aderenze periovariche, neoformazioni endometriosiche extrapelviche, e osservare se vi sono cambiamenti in corso di terapia.

Ha una buona sensibilità (77-93%) nella diagnosi di endometriosi intestinale, ma non è in grado di definire in modo chiaro la profondità di infiltrazione della parete rettale.

Per quanto riguarda la laparoscopia, questa rappresenta il metodo principale per la diagnosi di endometriosi [83]. Permette di evidenziare la presenza di lesioni endometriosiche peritoneali tipiche: pigmentate (rosse, nere, polvere bruciata), circondate da zone di peritoneo ispessito e fibrotico. L'esame deve includere una completa ispezione e palpazione con sonda smussa dell'intestino, vescica, utero, ovaie, tube, Douglas, del legamento largo e del diaframma.

Tuttavia il 30-35% delle pazienti ha un'endometriosi costituita da lesioni atipiche non pigmentate o comunque profonde sottoperitoneali, non facilmente evidenziabili alla laparoscopia.

Esami radiologici intestinali, specialmente il clisma TC, permettono in determinati casi di evidenziare la presenza di un'endometriosi intestinale. In uno studio eseguito nel 2007 da Biscaldi et al [84], è stata dimostrata l'elevata efficacia del clisma TC nella valutazione della presenza e della profondità delle lesioni endometriosiche intestinali: si è rivelato un esame estremamente efficace, con una sensibilità del 98.7% ed una specificità del 100%, VPP del 100% e VPN del 95.7%.

Per quanto riguarda le valutazioni dell'apparato urinario, gli esami effettuabili sono: pielografia endovenosa, la quale permette di evidenziare una stenosi ureterale data dalla compressione da parte di una placca endometriosica periureterale, una ecografia renale, la quale può evidenziare l'idronefrosi prima della pielografia, evitando quindi l'esame radiologico e la cistoscopia.

È stato infine rilevato che i livelli di CA-125 nelle pazienti con endometriosi in stadi avanzati, tendono ad alzarsi sopra la soglia normale. In pazienti in stadi più precoci invece, i livelli del marker sono normali o leggermente rialzati. Questo comunque non può essere sfruttato come test di screening in quanto la sensibilità si è rivelata troppo bassa. I livelli di CA-125 comunque sono spesso correlati al decorso di malattia e alla risposta al trattamento ormonale soppressivo o agli interventi chirurgici di exeresi. Un aumento del livello rivela la presenza di una recidiva. Altri markers sono: proteina placentare 14 (PP14), anticorpi antiendometrio, marcatori biologici (IL-6 sierico, TNFalfa nel liquido peritoneale) e marcatori genetici (aromatasi P450).

## ***1.9 Diagnosi differenziale***

Le principali condizioni patologiche che devono entrare in diagnosi differenziale con l'endometriosi esterna sono:

- Cisti ovariche disfunzionali ed emorragiche
- Dolori pelvici da varicocele e da congestione cronica della pelvi
- Flogosi pelviche cronicizzate e loro esiti
- Adenomiosi o endometriosi interna
- Tumori ovarici maligni
- Carcinoma del colon retto
- Carcinoma della vescica
- Cisti recidivanti
- Appendicopatia infiammatoria

Tra queste, le condizioni che maggiormente creano difficoltà nella diagnosi differenziale sono le flogosi pelviche cronicizzate: la sintomatologia è molto simile a quella di una

endometriosi in evoluzione. Inoltre può accadere che nell'endometriosi vi siano dei lievi rialzi termici in corrispondenza del sanguinamento da parte degli impianti ectopici: questi avvenimenti possono mimare il decorso di un'annessite, determinando una diagnosi errata. Per questo motivo i dati anamnestici e laboratoristici sono fondamentali, così come l'indagine laparoscopica.

## **1.10 Classificazione**

La laparoscopia e la laparotomia permettono sia di fare diagnosi di endometriosi pelvica che di valutare la gravità e l'estensione della patologia, potendola classificare. La classificazione è indispensabile per un corretto approccio terapeutici [85-87]

Tra i principali sistemi di classificazione, troviamo quello della *Revised American Fertility Society* (r-AFS). Questo rappresenta uno staging chirurgico che si basa sulla sede, il tipo, l'estensione delle lesioni, e sull'aderenza di strutture pelviche adiacenti.

All'indagine laparoscopica quindi dovranno essere valutati con attenzione il numero, la localizzazione e l'estensione dei focolai endometriosisici.

ENDOMETRIOSI		<1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm	
<b>Peritoneo</b>	Superficiale	1	2	4	
	Profonda	2	4	6	
<b>Ovaio</b>	<b>Dx</b>	Superficiale	1	2	4
		Profonda	4	16	20
	<b>Sx</b>	Superficiale	1	2	4
		Profonda	4	16	20
<b>Obliterazione cavo del Douglas</b>	Parziale		Completa		
	4		40		
ESTENSIONE ADERENZE		<1/3	1/3 - 2/3	>2/3	
<b>Ovaio</b>	<b>Dx</b>	Sottili	1	2	4
		Spesse	4	8	16
	<b>Sx</b>	Sottili	1	2	4
		Spesse	4	8	16
<b>Tuba</b>	<b>Dx</b>	Sottili	1	2	4
		Spesse	4*	8*	16*
	<b>Sx</b>	Sottili	1	2	4
		Spesse	4*	8*	16*

\* Se la terminazione fimbriata delle tube è completamente occlusa maggiore il punteggio a 16

<b>Score AFS:</b>	Minima (1 - 5)	Lieve (6 - 15)	Moderata (16-40)	Grave (>40)
<b>Stadio:</b>	<b>Stadio I</b>	<b>Stadio II</b>	<b>Stadio III</b>	<b>Stadio IV</b>

Figura 4: classificazione della Revised American Fertility Society

In base ai punteggi assegnati, si riconoscono 4 stadi di malattia:

- Stadio 1: punti 1-5 (endometriosi minima)
- Stadio 2: punti 6-15 (endometriosi lieve)
- Stadio 3: punti 15-40 (endometriosi moderata)
- Stadio 4: punti >40 (endometriosi severa)

Questa classificazione presenta comunque diversi limiti: non si considera lo stato di attività delle lesioni (valutato in base al colore che presentano) o il fatto che le lesioni non correlano sempre direttamente con la sintomatologia. La valutazione inoltre è arbitraria e operatore dipendente.

La classificazione proposta dall'American Fertility Society è stata rivista nel 1997 dall'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), la quale ha sottolineato come nella precedente classificazione non vi fosse una buona indicazione della possibilità per la donna

di ottenere una gravidanza dopo il trattamento chirurgico. Si ha una migliore descrizione degli aspetti biologici (differenziando le lesioni in bianche, rosse e nere) e morfologici della patologia. Si ribadisce comunque la necessità di una conferma istologica per la natura delle lesioni.

Associando questi dati alla tradizionale classificazione AFS si potrà prevedere in maniera più precisa se sarà possibile per la donna portare avanti gravidanze successivamente al trattamento.

Attualmente la classificazione proposta dalla ASRM risulta essere la più utilizzata [88]

## **1.11 *Trattamento***

Il trattamento dell'endometriosi varia a seconda di diverse caratteristiche: gravità dei sintomi, estensione e localizzazione di malattia, desiderio di gravidanza della paziente e infine in base alla sua età.

Le diverse opzioni terapeutiche sono:

- **Trattamento di attesa**

È preso in considerazione in pazienti asintomatiche o comunque con una sintomatologia lieve, nelle quali si abbia sospetto di malattia endometriosa minima. Queste pazienti potrebbero trarre vantaggio dall'uso di contraccettivi orali, per ritardare lo sviluppo della patologia e per proteggersi da gravidanze indesiderate.

Tra le donne che potrebbero beneficiare di un trattamento di attesa vi sono anche quelle in perimenopausa, fase nella quale la patologia tende solitamente a regredire.

- **Terapia medica**

Gli obiettivi principali della terapia medica sono, da un lato, eliminare la sintomatologia dolorosa, dall'altro favorire la gravidanza se desiderata a breve

termine. Ulteriore obiettivo è arrestare la progressione di malattia.

L'endometriosi è una patologia ormono-dipendente che si basa su una stimolazione estrogenica: è indispensabile quindi creare una condizione di ipoestrogenismo che vada a rendere atrofici sia l'endometrio ectopico che quello eterotopico, provocando quindi amenorrea, tenendo comunque presente che i due tipi di endometrio non rispondono allo stesso identico modo alle stimolazioni ormonali.

I principali farmaci utilizzati sono:

- Analoghi sintetici del GnRH (GnRH-a)

Una immissione continua di GnRH nel sangue (normalmente pulsatile) porta, dopo una iniziale stimolazione ovarica per l'aumento di FSH/LH, alla diminuzione della secrezione di gonadotropine e di conseguenza dell'estradiolo, inducendo un ipogonadismo ipogonadotropo con conseguente amenorrea.. Non si può escludere un difetto diretto degli agonisti del GnRH sull'endometrio ectopico, poiché è stata dimostrata nell'endometrio ectopico l'espressione del gene per il recettore del GnRH e poiché è stata anche dimostrata in vitro una inibizione diretta da parte dell'agonista sulle cellule endometriali ectopiche [89].

I GnRH-a possono essere assunti sotto forma di preparati a lenta dimissione (sottocute o intramuscolo) 1 fiala ogni 28 giorni per un totale di 5-6 volte, oppure giornalmente sotto forma di spray nasale: questo determina un miglioramento della sintomatologia dolorosa e una diminuzione della progressione di malattia. Sembra aumentare anche, soprattutto negli stadi terzo e quarto, la possibilità di una gravidanza a trattamento ultimato, anche se le percentuali rimangono basse.

Gli effetti collaterali della somministrazione di GnRH-a sono molto simili ai fenomeni vasomotori tipici della prima fase della menopausa: vampate di

calore, sudorazione. A questi si associano frequentemente sintomi come: cambiamenti dell'umore, cefalea, insonnia, senso di secchezza vaginale. Se il trattamento è prolungato, l'ipoestrogenismo può causare osteoporosi: è sempre bene quindi non protrarre il trattamento oltre i 6 mesi, e effettuare valutazioni sulla densità ossea della paziente, associando anche farmaci che inibiscano il riassorbimento osseo (progestinici, bifosfonati, tibolone). Ulteriori effetti collaterali sono costituiti dal rischio cardiovascolare, sempre dovuto all'ipoestrogenismo.

– Danazolo

Il Danazolo è un ormone sintetico derivato dal testosterone che media diversi effetti: produce un clima endocrino sfavorevole alla proliferazione endometriale sia a livello ectopico che eteropico, inducendo anche in questo caso amenorrea.

Questo avviene per soppressione della produzione di GnRH e gonadotropine, inibisce l'ovulazione sopprimendo il picco di LH preovulatorio e dell'FSH, inibisce poi l'attività di diversi enzimi della steroidogenesi, riducendo i livelli di estrogeni e progesterone circolanti. Produce inoltre una attivazione dei recettori per androgeni, inibisce il rilascio di SHBG da parte del fegato e sposta il testosterone legato, aumentando quello libero. L'effetto androgenico che si produce, dovuto sia al testosterone sia ai suoi metaboliti, porta ad un'atrofia endometriale. Infine avrebbe anche un effetto immunosoppressivo, con il quale diminuirebbe la risposta immunitaria diretta contro gli impianti endometriali ectopici, e diminuirebbe anche la produzione, nell'endometrio eteropico, di anticorpi anti-annidamento, diminuendo in generale i titoli anticorpali nel fluido peritoneale e nel siero.

Con questi meccanismi avrebbe un effetto positivo sia sulla sintomatologia dolorosa, che migliora nel 70% dei casi, sia sulla possibilità di avere una gravidanza alla fine del trattamento.

Le principali indicazioni a trattamento continuo (6 mesi), le abbiamo in caso di endometriosi nei primi due stadi (minima/lieve), o nei casi di endometriosi in casi più avanzati dove però gli impianti endometriali siano di piccole dimensioni, dove la sintomatologia sia dominata dal dolore e dove la paziente desideri una gravidanza non immediatamente ma nell'immediato futuro. In uno studio del 2010 (Ferrero et al)[90] si è concluso che la somministrazione di Danazolo vaginale riduce la sintomatologia dolorosa in pazienti già portatrici di IUD-levonorgestrel.

– Gestrinone

Ha proprietà androgeniche, antiestrogeniche, antigonadotropiniche. Agisce centralmente e perifericamente, determinando degenerazione degli impianti endometriosisici, ma non la loro scomparsa. Ha una comprovata efficacia sulla sintomatologia dolorosa, ma non sembra aumentare le possibilità di gravidanza in stadi avanzati di malattia.

– Gestageni

La molecola è il medrossiprogesterone acetato, in passato veniva molto usata in trattamenti prolungati (6-9 mesi). Ora il suo utilizzo si è notevolmente ridotto.

Il farmaco induce un blocco ipotalamico del GnRH con soppressione della produzione di gonadotropine ipofisarie e della steroidogenesi ovarica. Ne deriva amenorrea e atrofia dell'endometrio ectopico, così come di quello eutopico. Si ha in generale una buona tolleranza del farmaco, con regressione delle lesioni e della sintomatologia.



- Antagonisti del progesterone e modulatori del recettore per il progesterone.  
Il mifepristone, con il suo effetto inibitorio sulle cellule endometriali umane, ha dimostrato di ridurre nel 55% dei casi il dolore pelvico e le dimensioni delle lesioni senza effetti collaterali significativi. I modulatori selettivi del recettore per il progesterone agiscono soprattutto sul dolore provocato dall'endometriosi sopprimendo selettivamente le prostaglandine di origine endometriale [91].
- Estro-progestinici  
Il trattamento con estro-progestinici orali (pillola contraccettiva) in maniera continua, è una buona alternativa terapeutica.  
Questi hanno un ottimo effetto sulla sintomatologia dolorosa e anche le lesioni tendono a regredire. La percentuale di gravidanze entro i 12 mesi dalla sospensione del trattamento è di circa il 15-25%.  
La terapia induce uno stato di pseudo gravidanza (decidualizzazione), con necrosi e successivo riassorbimento di tessuto endometriale.  
Le principali indicazioni le abbiamo in pazienti intolleranti al danazolo, con endometriosi in stadi precoci (stadio 1), una sintomatologia dolorosa importante e che non desiderino gravidanze nell'immediato futuro.  
Tra i vantaggi della terapia con contraccettivi orali, abbiamo il fatto di essere poco costosi, e utili nei trattamenti di breve durata con benefici a lungo termine in determinate pazienti.  
In alternativa si può proporre la terapia con estroprogestinici orali di tipo ciclico (ventun giorni di terapia, sette giorni di pausa) in pazienti con endometriosi al primo stadio e sintomatologia dolorosa accentuata, o in pazienti operato di intervento conservatore che ancora non desiderino la gravidanza al fine di evitare o ritardare la recidiva, o ancora in pazienti con

familiarità per endometriosi nelle quali sia stata accertata tramite laparoscopia una iniziale localizzazione di malattia.

– Inibitori dell'aromatasi

Tra le molecole principali riconosciamo l'anastrozolo, il letrozolo, e questi provocano ipoestrogenismo. Sono quindi potenziali molecole utilizzabili come terapia per l'endometriosi in futuro. Anche i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERM) come il raloxifene, ha mostrato in modelli animali la capacità di far regredire l'endometriosi.

Vi sono poi terapie mediche non ormonali, che vedono l'uso di farmaci antiinfiammatori, inibitori delle metalloproteasi, inibitori delle citochine. Questi potrebbero essere utili per bloccare le recidive e arrestare la progressione di malattia (Ferrero et al-2006) [92].

In futuro, nuovi farmaci potrebbero aiutarci nel trattamento della patologia, per arrestare la progressione e lo sviluppo delle lesioni nei soggetti affetti.

- Terapia chirurgica

La scelta se intraprendere una terapia chirurgica o medica, dipende da fattori come l'età della paziente, la sintomatologia e l'entità delle lesioni.

La terapia chirurgica mira a rimuovere le lesioni stesse, in particolare tutte le lesioni visibili e anche le aderenze che si sono formate (lesioni peritoneali, cisti ovariche, noduli endometriosisici retto-vaginali), ristabilendo quindi la normale anatomia.

Le tecniche utilizzabili sono sia quella laparoscopica che quella laparotomica.

Inoltre l'intervento può essere di tipo conservativo o demolitivo.

Partendo comunque dal presupposto che l'intervento deve sempre essere il meno

invasivo e aggressivo possibile, l'opzione preferibile è sempre quella della laparoscopia. Una volta scelta la tecnica, l'endometriosi può essere coagulata, vaporizzata (laser) o resecata.

I risultati non sono sempre ottimi, ma sicuramente rimuovendo le lesioni, le aderenze, gli annessi e mobilizzando i visceri si alleviano i sintomi della paziente, che per un periodo di tempo variabile sta bene [89-93].

Se una paziente con endometriosi negli stadi 1 e 2 desidera avere una gravidanza (senza che vi siano altre condizioni che possono ostacolarne il successo, l'età della donna è inferiore ai 33 anni e l'infertilità dura da meno di 6-12 mesi), allora si ottengono gli stessi risultati sia attendendo, sia portando avanti una terapia chirurgica, che portando avanti una terapia medica. L'approccio "attendeista" non deve comunque avere una durata superiore ai due anni: se in questo lasso di tempo non si è instaurata una gravidanza, allora la terapia chirurgica conservativa sembra determinare un leggero miglioramento della situazione. Riguardo questo ultimo punto in realtà, sono stati fatti diversi studi che hanno dato risultati differenti: in uno studio canadese del 1997, si era visto che effettivamente nelle donne infertili, rimuovendo focolai minimi o moderati di endometriosi durante una laparoscopia diagnostica, si aveva un aumento delle possibilità di gravidanza. In un secondo studio italiano del 1999 invece, questo stesso dato non era stato verificato. Essendo però lo studio canadese più ampio e numeroso, si può affermare che la terapia chirurgica nell'endometriosi minima o moderata aumenta in modo minimo, ma significativo, le possibilità di avere una gravidanza.

Per questi motivi la chirurgia conservativa è il trattamento di scelta in tutte quelle donne con endometriosi che desiderino una gravidanza nell'immediato: con questo tipo di trattamento si ottengono i migliori risultati (40-60% di successi), e l'effetto è positivo anche sulla sintomatologia dolorosa. Dopo la chirurgia conservativa l'80%

delle gravidanze insorge entro un anno dal trattamento, a differenza della terapia medica, la quale dura intorno ai 6 mesi e che è seguita da 2-4 mesi di amenorrea: permette la gravidanza dopo circa un anno di trattamento.

La chirurgia è il trattamento di scelta anche nelle forme avanzate, dove si abbiano delle alterazioni dell'anatomia e dei rapporti tra gli organi pelvici.

La laparoscopia permette di procedere alla diagnosi e alla terapia contemporaneamente: è una metodica poco invasiva e molto utile, con la quale si possono effettuare diverse manovre: lisi di aderenze, la mobilizzazione dell'ovaio, la cauterizzazione di piccoli focolai endometrioidici, l'aspirazione del contenuto di endometriomi cistici non molto voluminosi o l'enucleazione di questi endometriomi o la distruzione della parete interna dell'endometrioma a mezzo dell'elettrocoagulazione o con il laser. Le lesioni endometriali possono essere rimosse attraverso l'utilizzo di forbici, coagulazione, utilizzo del laser.

In determinati casi, con una situazione particolarmente grave, può rendersi necessario l'utilizzo della tecnica laparotomica: alterazioni anatomiche importanti, interessamento diaframmatico, localizzazioni intestinali multiple.

L'endometriosi profonda che interessa solo i legamenti utero-sacrali viene asportata rimuovendo l'aderenza che collega il legamento alla cervice, isolando il legamento medialmente e lateralmente dopo aver aperto il peritoneo e infine rasandolo dal pavimento pelvico.

Quando la patologia interessa l'uretere, ci troviamo di fronte ad una diffusione della patologia dal legamento utero-sacrale corrispondente all'uretere stesso: in questo caso il trattamento prevede una resezione del tratto ureterale interessato con successiva anastomosi. Se è interessata la vescica invece, può rendersi necessaria una cistectomia parziale.

La terapia dell'endometriosi intestinale è chirurgica, e spesso si incorre in

complicanze post operatorie data la complessità dell'intervento: in un 2-3% dei casi si verifica perforazione intestinale con peritonite.

In generale il trattamento laparoscopico dell'endometriosi in donne infertili a causa dell'endometriosi stessa, porta ad un 50% di gravidanze e ad un 60% di casi di miglioramento della sintomatologia dolorosa.

Se non è ancora insorta gravidanza entro il 12esimo mese dopo l'intervento, potrebbe rendersi necessario un controllo laparoscopico: valutare la situazione della patologia, la condizione delle salpingi, se si sono formate nuove aderenze e eventualmente, procedere alla lisi di queste [94].

La laparoscopia deve essere preferita anche negli interventi di chirurgia demolitiva, che trovano indicazioni nelle: lesioni gravi (stadio 3-4) in pazienti non più desiderose di gravidanza e in età premenopausale, nelle adenomiosi con una forte sintomatologia dolorosa ed emorragica, ribelli a diverse terapie mediche come gli estrogeni, gli GnRH-a, o il Danazolo in donne di età superiore a 40 anni, soprattutto se l'adenomiosi si associa a fibromi.

La chirurgia demolitiva può anche prevedere l'asportazione di utero e annessi, con castrazione ed isterectomia la patologia tende a regredire, regrediscono quindi le lesioni eventualmente rimaste così come la sintomatologia dolorosa.

In questi casi per evitare disturbi da menopausa chirurgica, può essere consigliabile la somministrazione periodica di medrossiprogesterone acetato in preparato depot.

Possono essere somministrati anche gli estrogeni in via sostitutiva, solitamente senza rischio di recidiva: per ridurre il rischio comunque, la terapia deve essere sospesa a 3 mesi dall'intervento chirurgico. Se l'utero non è stato asportato è necessario aggiungere un progestinico al regime terapeutico.

Le recidive di endometriosi a distanza di 1-3 anni dal trattamento chirurgico o ormonale soppressivo sono del 30-50% (Busacca et al, 1998) [95].

Il numero di recidive aumenta con lo stato di malattia, la presenza in anamnesi di precedenti interventi chirurgici, l'uso in precedenza di terapie mediche per endometriosi [96].

La quota di recidive riportata dopo 5 anni in donne trattate con un analogo del GnRH per una endometriosi minima è del 37%; questa percentuale sale a 74% in caso di malattia severa [97]. Infine il dolore dopo 5 anni si ripresenta in almeno 1 donna su 5 trattata con rimozione laparoscopica completa delle lesioni endometriotiche visibili. [98].

Per quanto riguarda il follow up post operatorio: tutte le pazienti vengono seguite a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Passato l'anno la cadenza si riduce a una volta ogni 12 mesi. Durante la visita vengono effettuati: esame obiettivo, dosaggio del CA-125, ecografia transvaginale, valutazione del dolore pelvico, valutazione della funzionalità intestinale (nei casi di endometriosi del setto rettovaginale) con manometria anorettale, elettromiografia rettale e defecografia o anche, nei casi di endometriosi severa o gravidanza che non si presenta entro un anno, si effettuerà un second look laparoscopico.

La certezza di guarigione dell'endometriosi la si può avere solamente rimuovendo le ovaie, meglio se associate all'asportazione dell'utero. Le terapie chirurgiche conservative o mediche, esclusi determinati rari casi, non danno certezza di guarigione.

- Terapia combinata medico-chirurgica

È dibattuto se far precedere all'intervento chirurgico una terapia medica ormonale: da un lato questa potrebbe determinare una parziale regressione delle lesioni, rendendole meno visibili all'operatore durante l'intervento e quindi più difficilmente rimuovibili. Dall'altro lato un trattamento preoperatorio con agonisti del GnRH o progestinici potrebbe ridurre l'estensione di malattia.

Il trattamento post-operatorio non è quasi mai indicato poiché previene la gravidanza.

## **2 ENDOMETRIOSI INTESTINALE**

### ***2.1 Introduzione***

Il termine “endometriosi intestinale” si dovrebbe riferire soltanto a quei casi in cui gli impianti endometriali ectopici vadano a infiltrare la parete intestinale, raggiungendo quantomeno il tessuto sottosieroso o la porzione neurovascolare (plesso sottosieroso). Tutti quei casi in cui si abbia interessamento della sola sierosa intestinale, dovrebbero essere considerati come casi di endometriosi peritoneale, come suggerito da Chapron et al [99]. Questo è inoltre dimostrato dal fatto che coloro che presentano infiltrazione della sola sierosa intestinale, e coloro che non presentano alcun interessamento a questo livello, mostrano gli stessi sintomi gastrointestinali. Le donne che invece presentano una “vera” endometriosi intestinale, hanno un corredo sintomatologico differente. Infine, la rimozione degli infiltrati della sierosa intestinale non influenza in alcun modo la gravità dei sintomi di questo tipo [100].

### ***2.2 Epidemiologia***

L'esatta diffusione dell'endometriosi intestinale è sconosciuta. Questo perché le lesioni vengono ritrovate solitamente nel contesto di interventi chirurgici effettuati per altre indicazioni. Si può in generale affermare che colpisca tra il 3% e il 37% delle donne affette da endometriosi [101-104]. Recentemente, Chapron et al.[105] hanno riferito che l'intestino è stato coinvolto nel 9% delle donne con endometriosi pelvica profonda. La localizzazione più frequente è rappresentata dal sigma, seguita poi dal retto, ileo, appendice, e cieco [101-102-106-107-108] Vi sono alcune testimonianze di



coinvolgimento del tratto gastrointestinale a livello della parte superiore dell'addome, in particolare di stomaco [109], e colon trasverso [110-112]. Nella maggioranza dei casi l'endometriosi intestinale è associata a patologia pelvica.

### ***2.3 Eziopatogenesi***

L'eziologia dell'endometriosi intestinale risulta poco chiara. È stato istologicamente osservato che le lesioni peritoneali sono in continuità con le lesioni intestinali [113-114]: questo suggerisce che la patologia intestinale potrebbe essere il risultato di una diffusione derivante da un impianto in sede peritoneale.

### ***2.4 Caratteristiche generali***

Si presenta generalmente sotto forma di noduli, sia a livello della superficie peritoneale intestinale, sia a livello del mesentere. Le aree di endometriosi, che assumono un colorito vario a seconda delle loro caratteristiche, sono circondate da aree di retrazione cicatriziale della parete intestinale. L'interessamento può essere a carico della sola tonaca muscolare esterna, approfondirsi fino a raggiungere l'interna e la sottomucosa e, in determinati (rari) casi si può avere un interessamento della stessa mucosa, con danneggiamento, ulcerazione e episodi di melena ciclici e recidivanti in corrispondenza del flusso mestruale.

### ***2.5 Sintomatologia***

Il corredo sintomatologico è generalmente vario e aspecifico, e in parte dipende dall'estensione delle lesioni. Piccole lesioni nodulari che interessano la superficie sierosa generalmente non danno sintomi; noduli invece più grandi possono determinare dolore

pelvico ed una moltitudine di sintomi gastrointestinali: diarrea, stitichezza, gonfiore, difficoltà e dolore durante la defecazione (dischezia) e, nei casi di lesioni estese con irrigidimento della parete intestinale, si possono verificare fenomeni occlusivi o subocclusivi.

Unitamente ai sintomi di tipo gastrointestinale, queste pazienti possono anche essere infertili: è sempre quindi importante nel caso di una pianificazione di trattamento, valutare i rischi e i benefici a cui la donna andrà incontro dal punto di vista della sintomatologia e dell'infertilità.

## ***2.6 Diagnosi***

La diagnosi risulta essere spesso difficile da raggiungere: questo per la varietà e l'aspecificità dei sintomi, spesso i pazienti presentano più lesioni a livello pelvico che rendono difficile individuare la fonte precisa della patologia. In diversi casi inoltre (come nel caso di interessamento del sigma) le lesioni non sono rilevabili all'esame clinico.

Anche nel momento in cui vi fossero sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale, questi spesso vengono confusi con una sindrome da colo irritabile.

La diagnosi si basa quindi irrimediabilmente su diverse tecniche di imaging, anche se non è ancora realmente presente una tecnica gold standard. Oltre alla diagnosi, una attenta valutazione radiologica permette di pianificare la migliore strategia terapeutica possibile.

- Ecografia transvaginale

Questa metodica può essere utile nella diagnosi di endometriosi retto-sigmoidea [115-116]. I criteri diagnostici per l'endometriosi intestinale individuano la presenza di una massa ipoecogena irregolare, con o senza focolai ipoecogeni o iperecogeni che penetrino nella parete intestinale; la muscolare propria normale del colon è sostituita da una massa di tessuto anomalo [117]. Bazot et al. [118]

riportano una sensibilità del 98%, e una specificità del 100% nella diagnosi di endometriosi con coinvolgimento colon rettale. Andando a introdurre soluzione salina nella vagina si possono migliorare le prestazioni nel riconoscimento di lesioni rettali [119]. I limiti principali dell'ecografia transvaginale sono rappresentati dall'impossibilità di determinare l'esatta distanza tra le lesioni e il margine anale e valutare precisamente la profondità del coinvolgimento rettale.

- Ecografia endoscopica rettale

È eseguita dopo un clistere rettale, il trasduttore è posto nel sigma e lentamente ritirato attraverso il sigma e retto. L'esame viene eseguito spostando prima la sonda superiormente ed inferiormente diverse volte e successivamente si instilla acqua nel lume intestinale [117]. Si possono valutare: il coinvolgimento della muscolare propria dell'intestino, il diametro e la dimensione delle lesioni, la loro distanza dall'ano e l'infiltrazione di organi pelvici adiacenti. Per le diagnosi più accurate vengono usate sonde con una frequenza di 7.5 Hz. Le sonde radiali, rispetto alle sonde lineari, danno una maggiore possibilità di valutare l'infiltrazione di malattia. Il limite principale dell'ecografia endoscopica rettale sta nel fatto che non rende possibile la visualizzazione della parte superiore del colon. Non è un aspetto da sottovalutare, considerando che l'endometriosi è una patologia multifocale. In un caso su tre, lesioni infiltranti la parete rettale sono associate con una lesione del sigma che è difficile da diagnosticare mediante ecografia rettale [120,121]. Nel caso di grandi lesioni nodulari, può essere complicato valutare con precisione la profondità di infiltrazione del retto [122].

- Clisma opaco a doppio contrasto

Uno studio di Landi et al. [123] ha mostrato una accuratezza del 99% nella diagnosi di endometriosi intestinale mediante l'utilizzo di clisma opaco a doppio contrasto. Il rilevamento, utilizzando questa tecnica, della presenza di una massa estrinseca in

associazione con fini crenulazioni della mucosa, è suggestivo di endometriosi rettale [123,124]. Landi et al. [123] hanno rilevato una corrispondenza del 100% tra le ostruzioni rilevate con il clisma opaco e l'esame istologico: è un esame però molto operatore dipendente, è necessaria una grande esperienza e potrebbe inoltre non mostrare con precisione il grado di infiltrazione parietale.

- Colonscopia

La colonscopia può occasionalmente essere tecnica diagnostica dell'endometriosi intestinale [125,126] In generale comunque la colonscopia non è un esame di scelta in quanto spesso le lesioni si situano a livello della sottomucosa, rendendosi invisibili alla colonscopia [127-129]

- Risonanza Magnetica

Questa metodica è utile per la diagnosi dell'endometriosi intestinale, così come lo è per la diagnosi di tutti i tipi di endometriosi [130]. Nell'immagine T1 pesata l'intensità del segnale del nodulo retto-vaginale è isointenso al miometrio, con macchie iperintense che rimangono visibili nelle sequenze sopresse dei grassi [131]. In immagini T2 l'intensità del segnale è iso o ipointensa rispetto al miometrio con macchie iperintense. Generalmente i noduli hanno contorni irregolari e sono difficilmente distinguibili dalle strutture utero-vaginali. In alcuni casi è presente una zona iperintensa che divide il nodulo dal retto, e rappresenta uno strato di tessuto adiposo interposto. Quando la parete intestinale anteriore è infiltrata da endometriosi, il piano di tessuto adiposo che si trova fra il colon non è tipicamente visibile, e viene sostituito da una massa di tessuto [117]. Un clistere di acqua prima dell'effettuazione della risonanza può migliorare la visualizzazione del coinvolgimento intestinale [117,132]. Ugualmente l'introduzione di gel per ecografia all'interno della vagina o del retto prima di effettuare la risonanza migliora i risultati [133]. Chapron et al. [134] riportano una sensibilità del 76,5 % e

una specificità del 97,9 % per l'utilizzo della Risonanza Magnetica nella diagnosi di interessamento rettale nelle donne con endometriosi profonda infiltrante. Si è proposta la combinazione tra Risonanza Magnetica e Ecografia transrettale per diminuire il numero di falsi negativi [135].

- Tomografia computerizzata spirale multistrato

Si sta studiando l'efficacia del contrasto aumentato della TC spirale multistrato unitamente alla distensione retrograda del colon per la diagnosi di endometriosi intestinale [136]. In 30 donne con sintomi suggestivi di tale interessamento, questa tecnica ha rilevato più del 90% dei noduli endometriosici, dimostrandosi affidabile nell'individuazione e nella valutazione della profondità di infiltrazione parietale dei noduli.

## ***2.7 Trattamento***

È stato dimostrato da studi recenti, che donne con endometriosi del tratto retto sigmoideo senza manifestazioni occlusive, possono essere trattate con terapia medica di tipo ormonale. L'assenza di sintomi rappresenta quindi un'indicazione alla terapia medica. Questa generalmente si riserva anche a quelle pazienti che non desiderano una gravidanza in futuro.

Pazienti che invece presentano una sintomatologia di tipo occlusivo o subocclusivo, andranno necessariamente incontro ad un intervento chirurgico. Vi sono comunque molti fattori che devono essere presi in considerazione nell'andare a scegliere il tipo di trattamento a cui sottoporre la paziente: come detto la sintomatologia e l'estensione di malattia, ma anche l'età, il desiderio di gravidanza, la storia chirurgica.

È inoltre importante riconoscere da subito la natura endometriosica della lesione,

evitando quindi di attuare un intervento chirurgico demolitivo nel sospetto di una lesione neoplastica [137].

Una volta presa la decisione di procedere con l'intervento chirurgico, una discriminante importante è rappresentata dalle dimensioni delle lesioni, e possono essere eseguite: una nodulectomia (shaving intestinale), oppure una resezione intestinale:

- Shaving: questa tecnica, anche definita nodulectomia, fu descritta per la prima volta da H.Reich et al. [138] nel 1991. Vi sono molti studi e descrizioni diverse riguardanti lo shaving, che non contribuiscono alla creazione di una visione univoca della tecnica. Secondo la definizione di Remorgida e Ferrero [139], l'endometriosi intestinale è definita tale solo nel momento in cui vi sia infiltrazione del grasso sottosieroso. Di conseguenza lo shaving è una tecnica che deve prevedere la rimozione di noduli intestinali almeno comprendenti del tessuto grasso sottosieroso o del tessuto della muscolare.

Per noduli piccoli situati a livello della superficie anteriore del retto, non è necessaria la mobilizzazione del viscere o preparazione dei suoi spazi, a meno che non vi sia infiltrazione anche dei tessuti perirettali.

In caso di noduli di più grandi dimensioni, la procedura vede una preparazione laterale dell'intestino con apertura e sviluppo degli spazi pararettali mediali di Okabayashi, identificazione e risparmio dell'innervazione vegetativa pelvica [140,141], l'apertura e lo sviluppo del setto retto-vaginale, e la successiva preparazione del meso circostante il nodulo, in maniera da limitare l'escissione della parete intestinale alla sola porzione infiltrata.

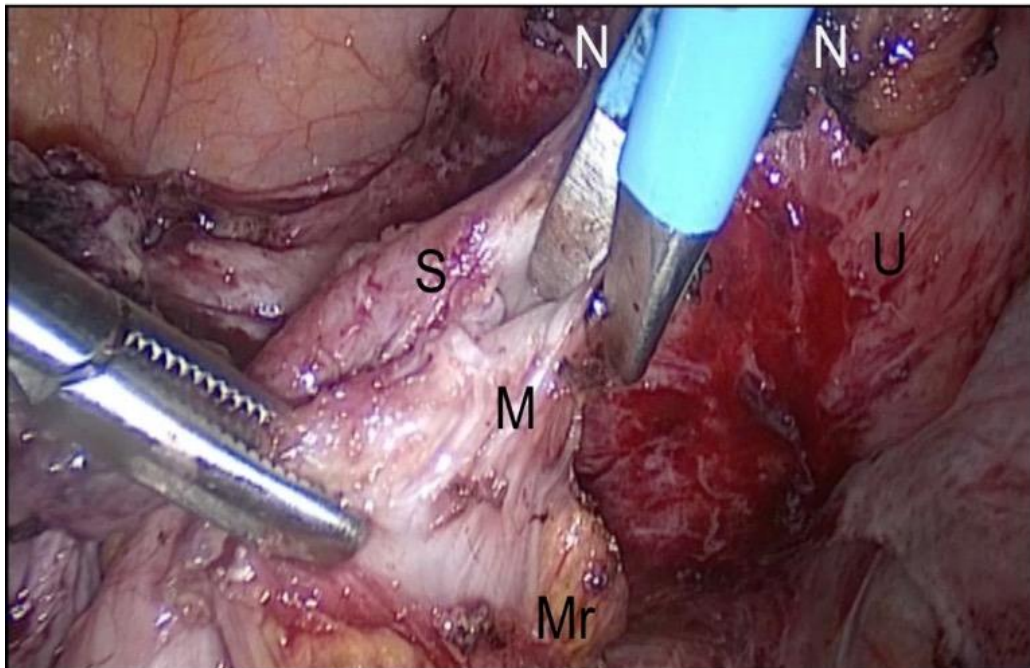
La fase di rimozione del nodulo viene poi effettuata preferibilmente con una forbice a freddo, per eseguire un taglio più preciso e evitare di falsare i tessuti.

Quando viene rimosso un nodulo che infiltra gli strati interno, esterno, o entrambi

della muscolatura è sufficiente una sutura a singolo strato utilizzando punti riassorbibili (preferibilmente longitudinale per evitare stenosi postoperatorie).

Se il nodulo interessa sia la mucosa che la sottomucosa, alcuni optano per uno shaving a lume aperto, seguito da una sutura a doppio strato.

È consigliabile una volta effettuato lo shaving, monitorare la condizione della parete intestinale con un test idropneumatico: si riempie la pelvi con liquido di lavaggio e successivamente si va a insufflare il retto, controllando se è presente una fuoriuscita di aria.



*Figura 5: Quadro intraoperatorio di shaving di nodulo endometrioso infiltrante la muscolaris esterna del retto. (U:utero, M:muscolaris retto, S:sierosa retto, Mr:mesoretto, N:nodulo infiltrante.)*

- Resezione intestinale

Questo tipo di intervento presenta diverse tecniche:

- Resezione intestinale discoide mediante stapler circolare: utilizzata in presenza di noduli endometriosi infiltranti il retto-sigma, generalmente unifocali, di dimensioni inferiori a 30mm e con un coinvolgimento

circonferenziale della parete intestinale inferiore al 50-60%, ovvero in assenza di stenosi [142,143]. Vede l'asportazione della porzione antero-laterale della parete intestinale con una suturatrice meccanica circolare, introdotta per via trans-ale.

- Resezione intestinale discoide mediante stapler lineare
- Resezione intestinale segmentaria: rimozione di un segmento intestinale con successiva anastomosi termino-terminale con o senza ileostomia di protezione. Tale tecnica viene eseguita nel momento in cui si abbia la presenza di noduli endometrioidici che infiltrano la parete intestinale interessandone tutto lo spessore. di stenosi serrata dell'intestino, in presenza di noduli multipli che infiltrano la giunzione retto-sigmoidea o il sigma o in presenza di un nodulo singolo che infiltra la muscolare esterna della parete intestinale con un diametro residuo maggiore di 30mm.

Con questo tipo di metodica, il rischio di disfunzioni nervose viscerali post-operatoria è elevato: per questo motivo sono state sviluppate tecniche nerve-sparing, con l'intento di ridurre il danneggiamento nervoso.

Certo è che la chirurgia presenta molte complicanze in questo tipo di contesto: maggiore è l'estensione delle lesioni, maggiore chiaramente è il tasso di complicanze associate all'intervento che verrà effettuato. Oltre alle normali complicazioni della chirurgia laparoscopica, vi sono 2 eventi principali che si possono produrre:

- Danni involontari ureterali

Questo tipo di danni può essere evitato preparando l'uretere nel momento in cui lesioni endometrioidiche colpiscano la parete pelvica. L'uretere deve essere posizionato lontano dalla lesione, e il suo corso deve essere ripristinato solo successivamente all'intervento. Inoltre quando l'endometriosi coinvolge il colon



retto-sigma e i legamenti uterosacrali si potrebbe avere danneggiamento dell'innervazione della vescica: per questo motivo nel post operatorio potrebbero presentarsi i sintomi di una vescica neurologica, come ritenzione urinaria o disuria [108, 144].

- Deiescenza anastomotica

Il tasso di deiescenza anastomotica varia da un 3%-7% fino a un 20% nel contesto di resezioni intestinali molto basse a livello rettale.

Come detto in precedenza, è importante effettuare una attenta valutazione dei benefici ai quali un intervento chirurgico potrebbe portare, e i rischi riguardanti l'impatto dell'intervento sulla possibilità per la paziente di avere una gravidanza in futuro. I dati sono limitati.

Sono stati registrati tassi di gravidanza del 50% dopo intervento di resezione intestinale a livello del colon retto [108]. Darai et al. [145] hanno condotto uno studio su diverse pazienti, verificando alcune condizioni: un tasso di gravidanze del 45.5% sulle 22 donne che presentavano un desiderio di gravidanza dopo resezione coloretale laparotomica per endometriosi intestinale. Il 75% di queste gravidanze è stata ottenuta spontaneamente, il 25% con PMA. Inoltre il tempo di concepimento in media è stato di 8 mesi e tutte si sono verificate nei primi 13 mesi dopo l'intervento.

# PARTE SPERIMENTALE

## **Persistenza di endometriosi rettale dopo shaving laparoscopico per il trattamento di endometriosi del setto rettovaginale infiltrante il retto.**

### ***3.1 Introduzione***

L'endometriosi rettovaginale è una delle forme più gravi di endometriosi. Questo perché può causare dolore molto intenso e, quando è presente infiltrazione rettale, sintomi gastrointestinali come diarrea ciclica, stipsi, dischezia, presenza di muco nelle feci e sanguinamento fecale durante il ciclo mestruale.

L'endometriosi rettale è definita come endometriosi infiltrante la tonaca muscolare della parete intestinale, generalmente per una profondità di almeno 5 mm. Le lesioni superficiali peritoneali infiltrano invece solo la sierosa intestinale.

I sintomi causati dall'endometriosi intestinale possono essere trattati con una terapia medica di tipo ormonale. Generalmente però, tendono a recidivare dopo l'interruzione del trattamento. Inoltre in determinati casi si ha persistenza dei sintomi anche sotto regime di trattamento, alcune pazienti invece rifiutano la terapia per gli effetti collaterali o per controindicazioni varie.

Con queste premesse la chirurgia è spesso necessaria per il trattamento dell'endometriosi rettovaginale.

L'endometriosi rettale può essere trattata con tre tecniche:

- Shaving: tecnica che consiste nel resecare la parte di intestino circostante il nodulo endometrioso senza aprire il lume rettale. Può richiedere la sutura della parete intestinale [146]
- Escissione discoide: consiste nella resezione dell'intera parete del retto, compresa la mucosa, ed è seguita dalla chiusura della ferita tramite sutura o utilizzando lo stapler.
- Escissione segmentaria: rappresenta la totale resezione del retto.

Effettuando una resezione tramite la tecnica dello shaving, il chirurgo può basarsi sull'aspetto macroscopico e sul feedback tattile fornito dall'attrezzatura laparoscopica per decidere quale area dell'intestino necessita di essere escissa.

Teoricamente rispetto all'escissione intestinale segmentaria, la tecnica dello shaving espone il paziente ad un maggior rischio di persistenza di endometriosi intestinale.

Sorprendentemente, non vi sono dati riguardanti il rischio di persistenza di endometriosi intestinale in pazienti trattate con shaving laparoscopico.

L'obiettivo di questo studio ecografico è proprio quello di valutare questo rischio nelle pazienti con endometriosi rettovaginale trattate con shaving laparoscopico.

### ***3.2 Materiali e metodi***

Questo studio prospettico include pazienti che sono state trattate con shaving per la presenza di noduli endometriosi rettovaginali infiltranti il retto al nostro Istituto tra il Marzo 2017 e il Novembre 2019.

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- Età riproduttiva
- Endometriosi rettovaginale infiltrante il retto trattata con shaving laparoscopico

- Giudizio del chirurgo, il quale considerasse l'endometriosi rettovaginale come completamente asportabile
- Diagnosi istologica postoperatoria di endometriosi intestinale

I criteri di esclusione invece, sono stati:

- Precedente chirurgia intestinale (eccetto appendicectomia)
- Complicanze postoperatorie (come ascesso pelvico, fistola rettovaginale, lesione ureterale)

### ***Diagnosi preoperatoria di endometriosi rettosigmoidea***

La diagnosi preoperatoria di endometriosi rettovaginale infiltrante il retto è stata basata sull'utilizzo dell'ecografia transvaginale, effettuata attraverso l'utilizzo di una Vuluson E10 (GE Healthcare Ultrasound, Milwaukee, WI, USA).

I noduli endometriosisi a livello rettale appaiono come ispessimenti della tonaca muscolare ipoecogena, o come noduli ipoecogeni, con o senza foci iperecogeni, a margini sfumati. I noduli endometriosisi sostituiscono la normale morfologia della muscolare propria. Sono spesso presenti adesioni e retrazioni [147].

### ***Tecniche chirurgiche***

Un team di chirurghi ginecologici e colonrettali hanno effettuato il trattamento laparoscopico dell'endometriosi rettovaginale.

Si crea uno pneumoperitoneo con l'utilizzo di CO<sub>2</sub> e si introduce un trocar da 10mm per il laparoscopia a livello ombelicale. Vengono aggiunti tre ulteriori trocar (5-10 mm), due posizionati lateralmente alle arterie epigastriche inferiori, subito sopra il livello della spina iliaca antero-superiore. Il terzo a livello della linea mediana, 2-3 cm sopra il pube.

Si pratica la lisi delle aderenze in modo da migliorare la visibilità a livello pelvico, individuando gli spazi e nervi perirettali.

Il tratto patologico del retto viene rimosso. In quei casi in cui vi sia la presenza di noduli bassi rettovaginali infiltranti il retto, viene inserita una spugna su una pinza ad anello nel fornice vaginale posteriore. In questi casi, la parte anteriore del retto veniva separata dalla parte posteriore della vagina.

Il nodulo si escinde tramite shaving, usando forbici a freddo senza aprire il lume intestinale. Durante lo shaving è inserita una sonda rettale nell'intestino ed effettuata una minima coagulazione per prevenire lesioni intestinali.

Dopo l'escissione della lesione endometriosa viene accuratamente verificata l'integrità intestinale.

Il difetto della muscolare è riparato attraverso una sutura riassorbibile (Vicryl 2.0, Ethicon, Johnson and Johnson, USA) e punti posti separatamente.

### ***Follow-up postoperatorio***

A 3 e 6 mesi dalla chirurgia, la presenza di persistenza di endometriosi è stata valutata tramite ecografia transvaginale. La visualizzazione della parete rettale è stata inoltre migliorata iniettando soluzione salina a livello rettale che fungesse da contrasto durante l'ecografia transvaginale (Rectal Water Contrast- TransVaginal Sonography).

Prima dell'esame non è stata effettuata alcuna preparazione intestinale, in quanto è stato verificato da studi precedenti che non aumenta la performance diagnostica della RWC-TVS o della TVS stessa [148,149].

In ogni follow-up, alle pazienti è stato chiesto di esprimere quanto fossero soddisfatte del trattamento riferendosi ad una scala di cinque categorie di soddisfazione (molto soddisfatta, soddisfatta, né soddisfatta né insoddisfatta, insoddisfatta, molto insoddisfatta) [150].

Le variazioni nella sintomatologia dolorosa sono state valutate usando una scala visuo-

analogica del dolore, mentre le variazioni della sintomatologia intestinale sono state misurate usando una scala numerica da 1 a 10.

### ***3.3 Risultati***

Nello studio sono state incluse 96 pazienti. La tabella 1 mostra le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione selezionata.

Dopo la chirurgia, a 54 pazienti è stata somministrata la terapia ormonale: contraccettivi orali combinati (n=12), anello vaginale contraccettivo (n=3), noretindrone acetato(n=22), dienogest (n=14), desogestrel (n=3).

Dopo 3 mesi di follow-up 29 pazienti (30.2%) erano molto soddisfatte, 52 (54.2%) erano soddisfatte, 14 (14.6%) non erano né soddisfatte né insoddisfatte, 1 paziente era insoddisfatta e nessuna paziente molto insoddisfatta.

Il dolore e i sintomi gastrointestinali sono stati significativamente migliorati dalla chirurgia (tabella 2).

La persistenza di endometriosi rettale è stata osservata in 4 pazienti tramite RWC-TVS. È stato possibile valutare il fatto che in questi 4 pazienti i noduli si trovassero nell'area dove era stato effettuato lo shaving laparoscopico, sia perché la parete intestinale si presentava iperecogena, sia perché in 2 pazienti era possibile visualizzare la sutura effettuata durante lo shaving.

Il diametro medio dei noduli endometriosici rilevati all'ecografia era di  $8.7 \pm 2.1$  mm. Tra le pazienti con persistenza di endometriosi, tre erano soddisfatte, una non era né soddisfatta né insoddisfatta.

Il follow-up a 6 mesi ha confermato la persistenza di endometriosi rettale nella 4 pazienti nuovamente attraverso RWC-TVS. Il diametro medio era di  $8.3 \pm 1.5$  mm.

### ***3.4 Discussione e conclusioni***

In uno studio prospettico Donnez e Squiffle hanno riportato il tasso di complicanze, gravidanze e recidive di 500 pazienti con endometriosi profonda rettovaginale trattata con shaving [151]. La rimozione dei noduli era stata effettuata con successo in tutti i casi.

Le complicanze maggiori includevano: perforazione rettale (7 casi, 1.4%), danneggiamento ureterale (4 casi, 0.8%), perdita ematica >300ml (1 caso, 0.2%) e ritenzione urinaria (4 casi, 0.8%). Il follow up medio era stato di 3.1 anni in un range che andava dai 2 ai 6 anni.

Il tasso di recidive era stato dell'8%, ed era stato significativamente inferiore in quelle donne andate incontro ad una successiva gravidanza, rispetto a coloro che al contrario non vi erano andate incontro. Nelle donne nelle quali il tentativo di concepimento era fallito o che non erano interessate a questa possibilità, si sono verificate recidive di dolore pelvico acuto nel 16%-20% dei casi.

Uno studio retrospettivo ha comparato le complicanze postoperatorie correlate con lo shaving rettale (n=145), resezione discoide (N=80), e resezione segmentale (n=139) [152].

Negli ultimi 10 anni, nel trattamento dell'endometriosi profonda è stata utilizzata la laparoscopia robot-assistita. Uno studio prospettico ha riportato gli outcome dello shaving robotico in 25 pazienti con endometriosi profonda infiltrante dello spazio rettovaginale [153]. La mediana del nodulo di maggiori dimensioni è stato di 21mm (range 10mm-60mm).

La mediana del follow up è stato di 22 mesi, dimostrando buoni outcomes sul lungo termine.

Ci sono stati 3 casi di endometriosi ricorrente, un secondo step chirurgico non è comunque stato necessario in nessuno dei casi.

Siamo consapevoli che questo studio ha diversi limiti. La diagnosi di persistenza di endometriosi non è stata confermata con chirurgia ed istologia, ma non sarebbe stato eticamente corretto proporre una seconda chirurgia solo pochi mesi dopo lo shaving laparoscopico per endometriosi rettovaginale in pazienti che avevano avuto dei miglioramenti dal punto di vista sia del dolore, sia dei sintomi gastrointestinali.

Bisognerebbe considerare la TVS come metodica diagnostica affidabile nel contesto dell'endometriosi rettosigmoidea. Inoltre la valutazione dell'interessamento intestinale è stato migliorato utilizzando la tecnica del RWC –TVS [154]: introducendo soluzione saline a livello rettale, la RWC-TVSS permette una accurata valutazione della parete intestinale.

Un altro limite dello studio è dato dal fatto che l'esperienza e la abilità del chirurgo influenzano molto il rischio di persistenza di endometriosi dopo lo shaving laparoscopico.

La rilevanza clinica della persistenza di piccole lesioni endometrioidiche a livello rettale rimane da stabilire. Probabilmente queste piccole lesioni (con massimo diametro di 1 cm), erano le “code” del nodulo escisso durante la chirurgia. Non si sa inoltre se questi piccoli noduli persistenti potrebbero progredire nel follow-up a lungo termine.

In questo studio sono state osservate 4 pazienti con patologia persistente: tutte loro erano soddisfatte del trattamento e hanno riportato miglioramenti nella sintomatologia dolorosa e gastrointestinale.

Studi futuri dovranno stabilire il follow-up a lungo termine nelle pazienti con endometriosi rettosigmoidea persistente dopo shaving laparoscopico.



## Tabelle

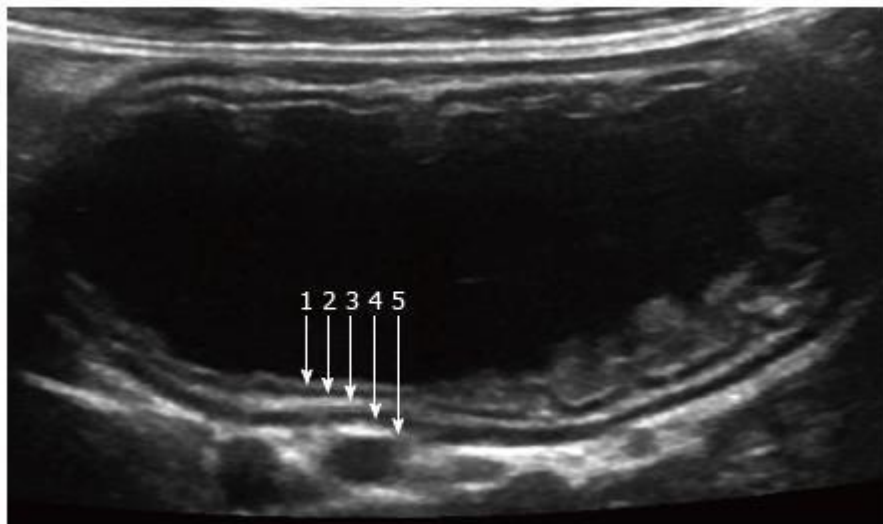
Tabella 1: caratteristiche demografiche, cliniche e chirurgiche della popolazione studiata.

	<b>N = 96</b>
<b>Age at the time of surgery</b> (years; mean $\pm$ SD)	36.3 $\pm$ 5.1
<b>mass index</b> (kg/m <sup>2</sup> ; mean $\pm$ SD)	21.3 $\pm$ 3.0
<b>Body Previous live birth</b> (n, %)	19 (19.8%)
<b>History of infertility</b> (n, %)	26 (27.1%)
<b>Previous surgery for endometriosis</b> (n, %)	42 (43.8%)
<b>Size of the rectosigmoid nodule</b> (mm; mean $\pm$ SD)	27.3 $\pm$ 12.6
<b>Volume of the rectosigmoid nodule</b> (mm <sup>3</sup> ; mean $\pm$ SD)	33.4 $\pm$ 13.4
<b>Mean operative time</b> (minutes; mean $\pm$ SD)	92 (75-274)
<b>Associated surgical procedures</b> (n, %)	
- excision of nodules of the uterosacral ligaments	47
- excision of endometrioma	27
- unilateral ovariectomy	1
- excision of vaginal wall endometriosis	13
- excision of bladder endometriosis	1
<b>Length of hospital stay</b> (days; median, range)	2 (1-4)
<b>Use of postoperative hormonal therapy</b> (n, %)	32 (33.3)
- combined estrogen-progestin combinations	18
- progestins	12
- gonadotropin releasing hormone analogues	2

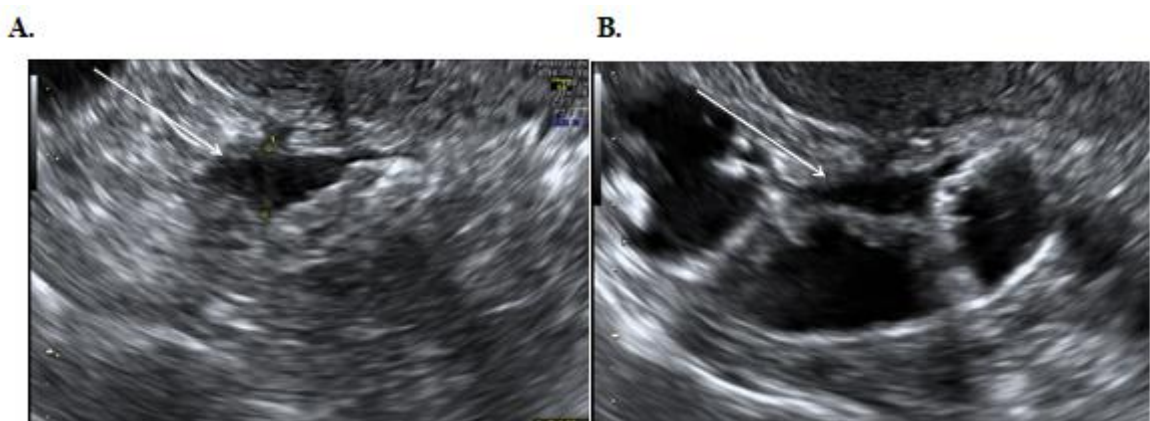
SD, standard deviation;

Tabella 2: miglioramento del dolore e della sintomatologia gastrointestinale dopo la chirurgia

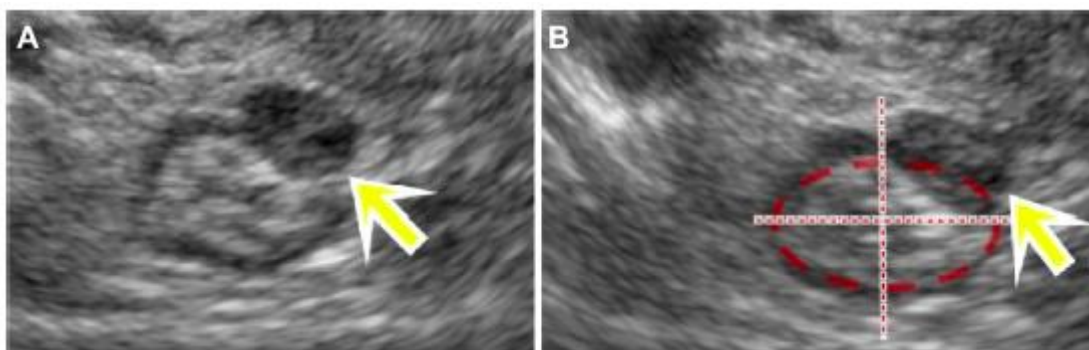
<b>Symptom (mean VAS <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Before surgery</b>	<b>3-month follow-up post-surgery</b>	<b>P</b>	<b>6-month follow-up post-surgery</b>	<b>P</b>
<b>Dysmenorrhea (n=75)</b>	5.6 $\pm$ 2.3	3.2 $\pm$ 2.6	<0.001	2.1 $\pm$ 2.1	0.002
<b>Chronic Pelvic pain (n=68)</b>	4.9 $\pm$ 1.9	3.0 $\pm$ 2.6	<0.001	2.6 $\pm$ 2.1	0.021
<b>Dyspareunia (n=51)</b>	4.2 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 2.6	<0.001	3.1 $\pm$ 2.3	0.395
<b>Dyschezia (n=46)</b>	6.1 $\pm$ 3.2	3.4 $\pm$ 2.1	<0.001	3.2 $\pm$ 2.1	0.126
<b>Diarrhea (n=37)</b>	4.6 $\pm$ 2.3	3.6 $\pm$ 2.2	<0.001	2.0 $\pm$ 2.1	<0.001
<b>Constipation (n=32)</b>	3.2 $\pm$ 2.1	1.6 $\pm$ 2.6	<0.001	1.5 $\pm$ 1.2	0.312
<b>Abdominal bloating (n=29)</b>	4.2 $\pm$ 2.6	1.7 $\pm$ 2.6	<0.001	1.3 $\pm$ 1.1	0.155



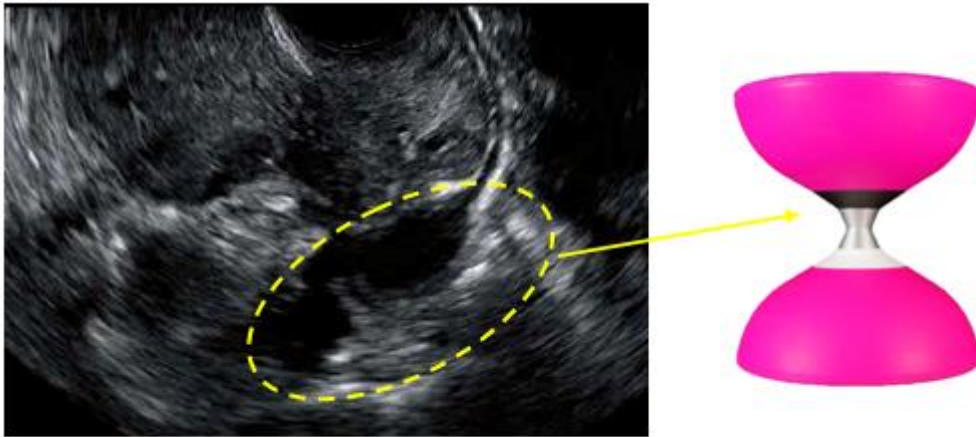
Identificazione degli strati della parete intestinale all'ecografia transvaginale: dall'interno all'esterno, la mucosa iperecogena (1), la mucolaris mucosa (2) è ipoecogena, la sottomucosa (3) è iperecogena, la muscolaris propria (4) è ipoecogena e la sierosa (5) è iperecogena.



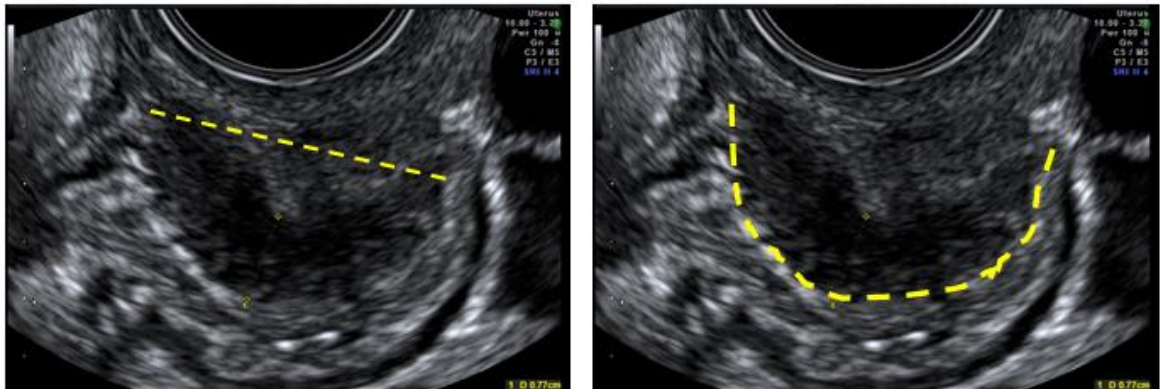
Nodulo intestinale del retto superiore in ecografia transvaginale a sinistra (A) e in rettsonografia dopo distensione rettale mediante infusione trans-ale di soluzione fisiologica sterile (B)



(A) Scansione ecografica trasversale di lesione endometriosica profonda infiltrante la parete del sigma: (B) la lesione interessa meno di un quarto della circonferenza intestinale (approssimativamente 20-25%).



Nodulo del retto sigma formato da due componenti unite da un continuum localizzate a livello retrocervicale e della parete anteriore del basso intestino. La scansione ecografica mostra un'immagine a forma di clessidra, definita "diablo-like sign".



Nodulo intestinale con mushroom-sign: la retrazione provocata dal nodulo sulla parete intestinale potrebbe essere causa di sottostima della misurazione della lunghezza della lesione. (linea retta) Misurazione standard (linea curva) Misurazione length-trace

## Bibliografia

1. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. 2012.
- 2 . Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 14:422, 1927.
3. Shaw R.W. Endometriosis. Current understanding and management. Blackwell, Oxford, 1995.
4. Venturini P.L., Semino A., De Cecco L. (Eds) Endometriosi: Patofisiologia e clinica. Parthenon, Carnforth, 1995.
5. Olive D.L. Endometriosis Obstet. Gynec. Clin. North Am., 24, 219-445, 1997.
6. Venturini P.L., Prefumo F., Evers: Endometriosi: dalla ricerca di base alla clinica. Parthenon, London, 1998.
7. Venturini P.L., Evers J.L.H. Endometriosis:basic research and clinical practice. The Parthenon Publ. Group, London 1999.
8. Danesino V., Bolis P.F. Endometriosi. In: Ginecologia e ostetricia. Monduzzi Ed., Bologna, 1987.
9. Mark D Hornstein, William E Gibbons, Treatment of infertility in women with endometriosis 2017- 12-18.
10. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. The Lancet. Oncology. Aprile 2012
11. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Human Reproduction Update. 2011; 17 (3): 327–46.
12. D’Hooghe T.M., Hill J.A. III Endometriosis. In Berek J.S. (Ed): Berek and Novak’s ginecology. 14<sup>a</sup> ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
13. Lobo R.A. Endometriosis In Katz V.L., Lentz G.M., Lobo A.R., Gershenson D.M. (Eds): Comprehensive ginecology. 5<sup>a</sup>ed. Mosby, Philadelphia, 2007.
14. Moen MH, Schei B.Acta Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. Obstet Gynecol Scand. 76(6):559-62. July 1997.
15. Cramer DW. Epidemiology of endometriosis. In Wilson EA ed. Endometriosis. New York: Alan R Liss, 1987.

16. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxinlike chemicals in Rhesus monkey chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicology Sci* 2001; 59:147-159
17. Fanton JW, Golden JG. Radiation-induced endometriosis in *Macaca mulatta*. *Radiat Res* 1991. 126:141-146
18. Kennedy SH, Mardon HJ, Barlow DH. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:32-34.
19. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68:941-942.
20. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2001; 13:309-314.
21. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 59-62.
22. Koninckx PR. Pelvic endometriosis: a consequence of stress? *Contrib Gynecol Obstet* 1987; 16:56-59.
23. Demyttenaere K, Nijs P, Evers-Kiebooms G, Koninckx PR. Coping, ineffectiveness of coping and the psychoendocrinological stress responses during invitro fertilization. *J Psychosom Res* 1991; 35:231-243.
24. Demyttenaere K, Nijs P, Evers-Kiebooms G, Koninckx PR. Coping and the ineffectiveness of coping influence the outcome of in vitro fertilization through stress responses. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17:655-665.
25. Demyttenaere K, Nijs P, Evers-Kiebooms G, Koninckx PR. The effect of a specific emotional stressor on prolactin, cortisol, and testosterone concentrations in women varies with their trait anxiety. *Fertil Steril* 1989; 52:942-948.
26. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(Suppl 1):23-33.
27. Parazzini F, Luchini L, Vezzoli F, Mezzanotte C, Vercellini P, Romanini C. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994; 9:1158-1162
28. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-224.

29. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers TA. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002; 94:1612- 1218.
30. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie Fj. Suggestive evidence that perlvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759-765
31. Ferrero S, Barra F. *Obstetrics and Gynecology Advances: Endometriosis, from diagnosis to treatment*
32. Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 5:861-870.
33. Murphy A, Zhou MH, Malkapuram S, Santanam N, Parthasarathy S, Sidell N. RU486-induced growth inhibition of human endometrial cells. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 1014-1019.
34. Foidart JM, Beliard A, Donnez J. Endometriosis and invasion. In: Brosens I, Donnez J, eds. *The current status of endometriosis research and management.* Carnforth: Parthenon Publishing, 1993: 35- 39.
35. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Casrelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-195.
36. Tabibzadeh S, Sun XZ. Cytokine expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992; 7: 1214-1221.
37. Marbaix E, Kokorine I, Henriet P, Donnez J, Courtoy PJ, Eeckhout Y. The expression of interstitial collagenase in human endometrium is controlled by progesterone and by estradiol and is related to menstruaztion. *Biochem J* 1995; 305: 1027-1030.
38. Marbaix E, Kokorine I, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy PJ. Regulation and restricted expression of interstitial collagenase suggest a pivotal role in the initiation of menstruation. *Hum Reprod* 1996; 11: 134- 143
39. Kokorine I, Marbaix E, Henriet P, Okada Y, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy PJ. Focal cellular origin and regulation of interstitial collagenase (matrix-metalloproteinase-1) are related to menstrual breakdown in the human endometrium. *J Cell Sci* 1996; 109: 2151-2160.

40. Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, Eeckhout Y, Courty PJ, Marbaix E. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1997; 68: 246-251.
41. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril* 1992; 58: 929-933.
42. Halban J. Hysteroadenosis metastatica. *Wien Klin Wochenschr* 1924; 37: 1205-1206.
43. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):201-9.
44. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American journal of pathology.* 1927;3(2):93-110.43.
45. Meyer R. Uber den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyometritis sarcomastosa. *Zentralb Gynakol* 1919;36:745.
46. Dictor M, Nelson CE, Uvelius B. Priapism in a patient with endometrioid prostatic carcinoma. A case report. *Urol Int.* 1988;43(4):245-7.
47. Pinkert TC, Catlow CE, Straus R. Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer.* 1979;43(4):1562-7.
48. Horton J. D., Dezee K. J., Ahnfeldt E. P., Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg.* 2008;
49. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR et al. Genomewide linkage study in 1.176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am. J. Hum. Genet.* 77:365, 2005.
50. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat. Med.* 11: 63. 2005.
51. Dmowski WP. Immunologic aspects of endometriosis. 1st Congress Int. Soc. Gynecological Endocrinology, 64 Parthenon, Carnforth, 1988.
52. Montemagno U, De Placido G et al. Aspetti immunologici nell'endometriosi. *Atti Soc. It. Gin. Ost.,* 65, Taormina, 1988

53. Venturini PL, Semino A, Semino C, Melioli G, Ragni N. Prospettive di immunoterapia dell'endometriosi. *Atti Soc. It. Ost. Gin.* 71, Palermo, 1995.
54. Massobrio M, Ardizzoja M, Carmuzzi CM, Comoglio F, Olivieri MG. Aspetti immunologici dell'endometriosi: la risposta dell'ospite. In Venturini, Prefumo, Evers (Eds):*Endometriosi: dalla ricerca di base alla clinica.* Parthenon, London, 1998.
55. Bulun JE, Zeitoun K, Takayama K et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum. Reprod. Update*, 6: 413. 2000.
56. Parazzini F. Epidemiologia dell'endometriosi. In Venturini, Prefumo, Evers (Eds). *Endometriosi: dalla ricerca di base alla clinica.* Parthenon, London, 1998.
57. Parazzini F, Bolis PF, Candiani GB. L'epidemiologia della malattia endometriosa. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988.
58. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1993;72:560- 4.
59. Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study. *J. Obstet. Gynecol.* 2003;13:42-4.
60. . Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;77:365-376
61. Signorile PG, Baldi A: Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int. J Biochem Cell Biol.* 2010;42:778–80.
62. Upson K, De Roos AJ, Thompson ML, Sathyanarayana S, Scholes D, Barr DB, Holt VL. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study. *Environ. Health Perspect.* 2013 Nov-Dec;121:1319-24.
63. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic antropometric and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004;160:784-796.



64. Savaris AL, Do Amaral VF: Nutrient intake, antropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011;314-318.
65. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Human Reprod.* 2001;19:1755-1759.
66. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am.J. Epidem.* 2013; 177(5):420-430.
67. Foyouzi N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba AJ. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2004;82:1019-1022.
68. Donnez J, Nisolle M, Casanas Roux F. Morphology of the implant. In Shaw (Ed): *Endometriosis*. Blackwell, Oxford, 1995.
69. Konickx PR, Martin D. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis. In Shaw (Ed): *Endometriosis*. Blackwell, Oxford, 1995.
70. Lobo RA. Endometriosis. In Katz VL, Lentz GM, Lobo AR, Gershenson DM (Eds): *Comprehensive Gynecology*. 5<sup>a</sup> ed. Mosby, Philadelphia, 2007.
71. Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Hum. Reprod.* 15: 1-3. 2000.
72. Walter AJ, Hentze JG, Magtibay PM et al. Endometriosis correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184: 1407. 2001.
73. Fedele L, Zanconato G, Bianchi S, et al. Dolore pelvico cronico. In Di Renzo GC (Ed): *Ginecologia e ostetricia*. Volume 2. Verduci Editore, Roma, 2006.
74. Lobo RA. Endometriosis. In Katz VL, Lentz GM, Lobo AR, Gershenson DM (Eds): *Comprehensive Gynecology*. 5<sup>a</sup> ed. Mosby, Philadelphia, 2007.
75. Fedele L, Candiani GB et al. Endometriosi e dolore pelvico. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988.
76. Genazzani AR, Nappi C, Facchinetti F, Martignoni E: *Pain and reproduction*. Parthenon, Carnforth, 1989.
77. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH et al. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil. Steril.*, 83: 573, 2005.

78. Olive DL, Haney E. Endometriosis-associated infertility: a critical review of therapeutic approaches. *Obstet. Gynec. Survey*, 41, 538, 1986.
79. Melega C, Flamigni C, Gianaroli L. Endometriosi e sterilità. *Fed. Med.*, 39, 193, 1986.
80. Massobrio M et al. Icosanoidi e platelet-activating factor nella malattia endometriosa. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988.
81. Montemagno U, De Placido G et al. Aspetti immunologici nell'endometriosi. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988.
82. Vignali M et al. Immunità cellulo-mediata locale e endometriosi. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988
83. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 20:2698, 2005
84. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA. Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis. *Eur Radiol* 2007;17:211-9.
85. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P. Conservative surgical treatment of endometriosis. *Acta Europ. Fertil.*, 17, 85, 1986.
86. Palumbo G, Muriana A. Valore e limiti della classificazione dell'endometriosi. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988.
87. Brosens IA, Donnez J, Benagiano G. Improving the classification of endometriosis. *Hum. Reprod.* 18, 1972, 1993
88. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. doi:10.12688/f1000research.14817.1
89. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B et al. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol. Cell. Endocrinol.* 159: 37- 43, 2000.
90. Ferrero S, Tramalloni D, Venturini PL, Remorgida V. Vaginal danazol for women with rectovaginal endometriosis and pain symptoms persisting after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 May;113(2):116-9.
91. Chwalisz K, Perez MC, De Manno D et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocrine Rev.*, 26: 423, 2005.

92. Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Antiangiogenic therapies in endometriosis. *Br J Pharmacol.* 2006 Sep;149(2):133-5.
93. Brosens IA. Management of ovarian endometriomas and pregnancy. *Fertil. Steril.*, 71, 116, 1999.
94. Maneschi M et al. Il recupero della fertilità dopo chirurgia conservativa dell'endometriosi. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*,65, Taormina, 1988.
95. Busacca M, Bianchi S, Vignali M. Trattamento dell'endometriosi recidivante. In Venturini P.L., Prefumo F., Evers: *Endometriosi: dalla ricerca di base alla clinica.* Parthenon, London, 1998.
96. Liu X, Yuan L, Shan F et al. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriosis. *Obstet. Gynecol.*, 109: 1411, 2007.
97. Fedele L, Bianchi S, Di Nola G et al. The recurrence of endometriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 734: 358, 1994.
98. Redwine DB. Endometriosis. In Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR (Eds): *Clinical gynecology.* Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006.
99. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte, Amsellem-Ouazana D, de Ziegler D, Borghere B. Surgery for bladder endometriosis: long term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Human Reproduction*, Vol.25, No.4 pp. 884–889, 2010
100. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, et al: Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 78:961, 2002.
101. Keckstein J, Wiesinger H. The laparoscopic treatment of intestinal endometriosis. In: Sutton C, Jones K, Adamson GD, eds. *Modern management of endometriosis.* Abington, UK: Taylor & Francis, 2005: 177-187.
102. Macafee CH, Greer HI. Intestinal endometriosis. A report of 29 cases and a survey of the literature. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of the British Empire* 1960;67:539-555.
103. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67(3):335-8.
104. Croom RD, 3rd, Donovan ML, Schwesinger WH. Intestinal endometriosis. *Am J Surg* 1984;148(5):660-

105. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18(4):760-6.
106. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72(2):310-5.
107. Redwine DB. Intestinal endometriosis. In: Redwine DB. Intestinal endometriosis. In: Redwine DB, ed. *Surgical management of endometriosis*. London: Martin Dunitz, Taylor and Francis Group, 2004.
108. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994;37(8):747-53.
109. Iaroshenko VI, Salokhina MB. [Endometriosis of the stomach]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1979;123(8):82-3.
110. Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol* 1987;69(5):727-30
111. Collier HA, Gonzales LL, Bossert LJ. Cyclic ascites as a manifestation of endometriosis. Report of a case. *Obstet Gynecol* 1962;19:681-3.
112. Meyers WC, Kelvin FM, Jones RS. Diagnosis and surgical treatment of colonic endometriosis. *Arch Surg* 1979;114(2):169-75.
113. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(1):264-71.
114. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, et al. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod* 2004;19(4):996-1002.
115. Gorell HA, Cyr DR, Wang KY, Greer BE. Rectosigmoid endometriosis. Diagnosis using endovaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1989;8(8):459-61.
116. Abrão MS, Gonçaves MO, M. G, J.A.Jr. D, S P. It is possible to evaluate deeply infiltrating endometriosis with transvaginal ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123 (Suppl.1):S14.
117. Bazot M, Darai E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(2):178-85

118. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod* 2003;18(8):1686-92.
119. Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(1):50-4.
120. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18(1):157-61.
121. Chapron C, Vieira M, Chopin N, et al. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(2):175-9.
122. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis 43. Chapron C, Dubuisson JB. Management of deep endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:276-80.
123. Landi S, Barbieri F, Fiaccavento A, et al. Preoperative double-contrast barium enema in patients with suspected intestinal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(2):223-8.
124. Gordon RL, Evers K, Kressel HY, Laufer I, Herlinger H, Thompson JJ. Double-contrast enema in pelvic endometriosis. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138(3):549-52.
125. Coronado C, Franklin RR, Lotze EC, Bailey HR, Valdes CT. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53(3):411-6.
126. Dimoulis P, Koutroubakis IE, Tzardi M, Antoniou P, Matalliotakis IM, Kouroumalis EA. A case of sigmoid endometriosis difficult to differentiate from colon cancer. *BMC Gastroenterol* 2003;3(1):18.
127. Zwas FR, Lyon DT. Endometriosis. An important condition in clinical gastroenterology. *Dig Dis Sci* 1991;36(3):353-64.
128. Redwine DB, Sharpe DR. Laparoscopic surgery for intestinal and urinary endometriosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9(4):775-94
129. Garry R. Electrosurgical resection of endometriosis. In: Redwine DB, ed. *Surgical management of endometriosis*. New York: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group, 2004: 71-86.

- 130 Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14(4):1080-6.
131. Chapron C, Liaras E, Fayet P, et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(4):204-8.
132. Bazot M, Darai E, Hourani R, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004;232(2):379-89
133. Takeuchi H, Kuwatsuru R, Kitade M, et al. A novel technique using magnetic resonance imaging jelly for evaluation of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83(2):442-7.
134. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13(8):2266-70.
135. Darai E, Thomassin I, Barranger E, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):394-400.
136. Biscaldi E, Ferrero S, Remorgida V, Rollandi GA. The multisliceCT-enteroclysis in bowel endometriosis detection [abstract]. In: Proceedings of the 91st Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America 2005, Chicago, USA (November 27 - December 2). *Radiology* 2005;237(Suppl.3):109.
137. Pescetto G., De Cecco L., Pecorari., Ragni N. Manuale di ginecologia e ostetricia. Ed Società Editrice Universo – Roma, 1989.
138. Reich H, McGlynn F, Budin R. Laparoscopic repair of full-thickness bowel injury. *J Laparoendosc Surg.* 1991;1(2):119-22.
139. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 Jul;62(7):461-70. Review.
140. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc.* 2012 Jul;26(7):2029-45. doi: 10.1007/s00464-012-2153-3. Epub 2012 Jan 26. PubMed PMID: 22278102.

141. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ruffo G. Neuro-anatomy of the posterior parametrium and surgical considerations for a nerve-sparing approach in radical pelvic surgery. *Surg Endosc.* 2013 Nov;27(11):4386-94. doi: 10.1007/s00464-013-3043-z. Epub 2013 Jun 20. PubMed PMID: 23783554.
142. De Almeida A, Fernandes LF, Averbach M, Abrão MS. Disc resection is the first option in the management of rectal endometriosis for unifocal lesions with less than 3 centimeters of longitudinal diameter. *Surg Technol Int.* 2014 Mar;24:243-8.
143. De Almeida A, Fernandes LF, Averbach M, Abrão MS. Disc resection is the first option in the management of rectal endometriosis for unifocal lesions with less than 3 centimeters of longitudinal diameter. *Surg Technol Int.* 2014 Mar;24:243-8.
144. Darai E, Thomassin I, Barranger E, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):394-400.
145. Darai E, Marpeau O, Thomassin I, Dubernard G, Barranger E, Bazot M. Fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results.
146. Chou D, Perera S, Condous G, Cario G, Rosen D, Choi S, et al. Shaving for Bowel Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):268-9.
147. Guerriero S, Condous G, Van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016.
148. Ferrero S, Scala C, Stabilini C, Vellone VG, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Transvaginal ultrasonography with or without bowel preparation in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018.
149. Ferrero S, Barra F, Stabilini C, Vellone VG, Leone Roberti Maggiore U, Scala C. Does Bowel Preparation Improve the Performance of Rectal Water Contrast Transvaginal Ultrasonography in Diagnosing Rectosigmoid Endometriosis? *J Ultrasound Med.* 2018.
150. Vercellini P, Donati A, Ottolini F, Frassinetti A, Fiorini J, Nebuloni V, et al. A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative. *Fertility and sterility.* 2018;109(6):1086-96.

151. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod.* 2010;25(8):1949-58.
152. Abo C, Moatassim S, Marty N, Saint Ghislain M, Huet E, Bridoux V, et al. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. *Fertility and sterility.* 2018;109(1):172-8 e1.
153. Pellegrino A, Damiani GR, Trio C, Faccioli P, Croce P, Tagliabue F, et al. Robotic Shaving Technique in 25 Patients Affected by Deep Infiltrating Endometriosis of the Rectovaginal Space. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(7):1287-92.
154. Ferrero S, Leone Roberti Maggiore U, Barra F, Scala C. Modified ultrasonographic techniques. In: Guerriero S, Condous G, Alcazar JL, editors. *How to perform ultrasonography in endometriosis*: Springer; 2018. p. 133-45.



## RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto vorrei ringraziare il mio Relatore, Professor Simone Ferrero, e il mio Correlatore, Dottor Fabio Barra, per avermi accompagnato in questa ultima parte del mio percorso ed avermi permesso di svolgere questo studio, ultimo lavoro che sono stato felice di svolgere con persone molto attente e disponibili nei miei confronti.

Vi ringrazio sinceramente.

In questi sei anni ho appreso tante cose sulla medicina quante sulla vita e il valore delle persone che la arricchiscono ogni giorno. Senza di loro, non potrei essere qua, ora, a scrivere queste parole. Anche il più piccolo gesto di sostegno ha contribuito al raggiungimento di questo traguardo, che sento mio e di tutti coloro che mi hanno accompagnato.

Ringrazio la mia famiglia,

Mio fratello, genio che non sa di esserlo, che insegue il mio stesso sogno e a cui spero di poter dare lo stesso sostegno che lui ha dato a me.

Mia mamma, sempre preoccupata ma sempre fiduciosa nelle mie capacità, che tanto fa per noi senza chiedere nulla in cambio.

Mio papà, tanto lontano e che vorrei tanto vicino, ma non per questo meno importante in questo percorso.

Mia nonna, che non è più qui ma rimane sempre in mezzo a noi.

Ringrazio la mia ragazza Beatrice, presente in ogni singolo istante da quando è al mio fianco, senza cui non potrei stare neanche un solo minuto. Non esistono parole per esprimerle quanto le sia grato. Fondamentale prima, ora, e in futuro.

Ringrazio i miei amici. Tutti dal primo all'ultimo. Ringrazio le Paperelle, i Dimenticoni, che mi hanno fatto sentire costantemente all'interno di una famiglia, e che come ogni

famiglia che si rispetti affronta momenti duri, spensierati, gioiosi e tristi con unità e senza lasciare indietro nessuno.

Ringrazio Dodo, mio fratello non di sangue, fedele compagno che ha affrontato con me ogni anno, ogni classe, ogni esame, dalla prima elementare all'ultimo anno di università. Siamo cresciuti insieme e così continuerà ad essere.

Ringrazio infine quegli amici che non sono più al mio fianco, ma che non per questo sento meno legati a me, o siano meno importanti nella mia vita.

Spero di poter restituire quello che mi avete donato, in qualche modo. Ma spero soprattutto che questa spirale di amore e sostegno reciproco possa non finire mai.

Grazie.